

**PERBEDAAN PENGARUH CLOMIPHENE CITRATE  
DAN LETROZOLE TERHADAP FOLIKEL,  
ENDOMETRIUM DAN LENDIR SERVIKS  
Uji Klinik pada Wanita Infertil dengan Siklus Haid Tidak Teratur**

***COMPARING THE EFFECT OF CLOMIPHENE CITRATE AND  
LETROZOLE ON FOLLICLE, ENDOMETRIUM  
AND MUCUS CERVIX  
Clinical Trial on Infertile Women with Irregular Menstruation***



**Tesis**

**untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2  
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi**

**Julian Dewantiningrum**

**PROGRAM PASCA SARJANA  
MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
DAN  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
ILMU OBSTETRI dan GINEKOLOGI  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
2008**

## TESIS

PERBEDAAN PENGARUH CLOMIPHENE CITRATE DAN LETROZOLE  
TERHADAP FOLIKEL, ENDOMETRIUM DAN LENDIR SERVIKS  
Uji Klinik pada Wanita Infertil dengan Siklus Haid Tidak Teratur

disusun oleh

Julian Dewantiningrum

telah dipertahankan di depan Tim Penguji  
pada tanggal 19 Juni 2008  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,  
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

**Prof. dr. Noor Pramono, MMedSc, SpOG(K)**  
NIP. 130 345 800

**dr. Hary Tjahjanto, SpOG**  
NIP. 140 255 319

Mengetahui,

Ketua Program Studi  
PPDS IObstetri dan Ginekologi  
Universitas Diponegoro

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Biomedik  
Program Pascasarjana  
Universitas Diponegoro

**dr. Syarief Thaufik H, SpOG(K)**  
NIP. 140 225 451

**Prof. dr. Soebowo, SpPA(K)**  
NIP. 130 352 549

### **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 12 Juni 2008

Julian Dewantiningrum

## **RIWAYAT HIDUP**

### **A. Identitas**

Nama : dr. Julian Dewantiningrum  
 NIM : G4A004020  
 Tempat / Tanggal Lahir : Grobogan, 16 Juli 1979  
 Agama : Islam  
 Jenis Kelamin : Perempuan  
 Alamat : Semarang Indah DXVI no. 17 Semarang

### **B. Riwayat Pendidikan**

1. SD N II Tegowanu : Lulus tahun 1990
2. SMP N I Karangawen : Lulus tahun 1993
3. SMA N 5 Semarang : Lulus tahun 1996
4. FK UNDIP Semarang : Lulus tahun 2002
5. PPDS I Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP Semarang
6. Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana UNDIP Semarang

### **C. Riwayat Keluarga**

1. Nama Suami : dr. Fatchoerochman
2. Nama Orang tua
  - a. Nama Ayah : dr. H. Sardji, SpPD
  - b. Nama Ibu : Noorsiyah, SE
  - c. Nama adik kandung: 1. Mahendra Dewantara, ST  
 2. dr. Novac Mahayu Dewantiningrum  
 3. Yan Aji Dewantara

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Alloh SWT atas limpahan rahmat dan karunia Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan judul **“Perbedaan pengaruh clomiphene citrate dan letrozole terhadap folikel, endometrium, lendir serviks. Uji klinik pada wanita infertil dengan siklus haid tidak teratur”**. Penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri dan Ginekologi serta Program Pendidikan Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Penulis berharap penelitian yang telah dilakukan ini dapat bermanfaat dalam meningkatkan pelayanan kesehatan dan menambah wawasan dalam bidang obstetri dan ginekologi, khususnya dalam pengelolaan infertilitas.

Pada kesempatan yang baik ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, SpAnd(K)** selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. **dr. Soejoto, SpKK(K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
3. **Prof. dr. Soebowo, SpPA(K)** sebagai Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro Semarang.
4. **dr. Herman Kristanto, SpOG(K)** selaku Ketua Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP/RSUP. Dr. Kariadi yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menjalani pendidikan dan menyelesaikan tesis ini.
5. **dr. Syarief Thaufik, SpOG(K)** selaku Ketua Program Studi PPDS I Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP/RSUP. Dr. Kariadi.
6. **Prof. dr. Noor Pramono, MmedSc, SpOG(K)** selaku pembimbing kami yang telah memberikan kritik dan saran yang amat membangun.

7. **dr. Hary Tjahjanto, SpOG** selaku pembimbing kami yang banyak memberikan jurnal – jurnal ilmiah yang berkaitan dengan tesis ini.
8. **dr. Hardian** yang telah banyak sekali memberikan bimbingan dalam statistik tesis ini.
9. Para Guru Besar dan Staf di Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP / RS. Dr. Kariadi Semarang dan guru – guru Program Studi Magister Ilmu biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro atas bimbingan selama saya menjalani pendidikan dan menyelesaikan penulisan tesis ini.
10. Semua rekan sejawat residen di Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP / RS Dr. Kariadi Semarang.
11. **Seluruh subyek penelitian** kami yang telah memberikan kesediaannya untuk diteliti.

Penulis menyadari banyak kekurangan yang terdapat dalam penulisan tesis ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan masukan dari berbagai pihak agar tercapainya sebuah tulisan ilmiah yang bermanfaat.

Akhir kata, penulis mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, sengaja maupun tidak sengaja baik itu perkataan atau perbuatan yang kami lakukan selama kami menyelesaikan tesis ini.

Semarang, Juni 2008

Julian Dewantiningrum

## DAFTAR ISI

JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xv
<i>ABSTRACT</i>	xvi
 BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang	1
1.2 Permasalahan	3
1.3 Tujuan penelitian	3
1.4 Manfaat penelitian	3
1.5 Keaslian penelitian	4
 BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Infertilitas	8
2.2 Infertilitas anovulasi	8
2.2.1 Folikulogenesis	9
2.2.2 Penyebab anovulasi	13
2.2.3 Diagnosis anovulasi	13
2.2.4 Peran TVS dalam pengelolaan infertilitas anovulasi	
2.2.4.1 Gambaran folikel	17

2.2.4.2	Gambaran endometrium	19
2.2.5	Peran pemeriksaan lendir serviks pada pengelolaan infertilitas anovulasi	21
2.3	Induksi ovulasi	24
2.3.1	Clomiphene citrate	27
2.3.1.1	Farmakologi	27
2.3.1.2	Pertumbuhan folikel	28
2.3.1.3	Pengaruh negatif CC terhadap endometrium dan lendir serviks	29
2.3.1.4	Protokol pemberian	32
2.3.1.5	Angka keberhasilan	32
2.3.1.6	Efek samping	33
2.3.2	Letrozole	34
2.3.2.1	Farmakologi	34
2.3.2.2	Pertumbuhan folikel	35
2.3.2.3	Pengaruh letrozole terhadap endometrium dan lendir serviks	37
2.3.2.4	Protokol pemberian	38
2.3.2.5	Penelitian –penelitian klinik	40
2.3.2.6	Efek samping	42
2.4	Patofisiologi	43
BAB 3.	KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	
3.1	Kerangka Teori	44
3.2	Kerangka konsep	45
3.3	Hipotesis	45



BAB 4.	METODE PENELITIAN	
4.1	Ruang lingkup penelitian	46
4.2	Tempat dan waktu penelitian	46
4.3	Jenis dan rancangan penelitian	46
4.4	Populasi dan sampel	
4.4.1	Populasi target	46
4.4.2	Populasi terjangkau	47
4.4.3	Sampel penelitian	47
4.4.3.1	Kriteria inklusi	47
4.4.3.2	Kriteria eksklusi	47
4.4.4	Cara pengambilan sampel	48
4.4.5	Besar sampel	48
4.4.6	Cara randomisasi	49
4.4.7	Cara <i>blinding</i>	50
4.5	Variabel penelitian	51
4.6	Definisi operasional	51
4.7	Bahan dan cara kerja	
4.7.1	Alat – alat yang digunakan	53
4.7.2	Cara kerja	53
4.8	Alur penelitian	57
4.9	Pengolahan dan analisis data	58
4.10	Etika penelitian	58
BAB 5.	HASIL PENELITIAN	60
5.1	Karakteristik subyek penelitian	60
5.2	Jumlah folikel matur pada elompok CC dan letrozole	61
5.3	Kualitas endometrium pada kelompok CC dan letrozole	61
5.4	Kualitas lendir serviks pada kelompok CC dan letrozole	63

	10
5.5 Keberhasilan ovulasi pada kelompok CC dan letrozole	65
5.6 Korelasi jumlah folikel matur dan skor Moghissi pada kelompok CC	65
5.7 Korelasi jumlah folikel matur dan kadar progesteron serum pada kelompok CC	67
5.8 Korelasi kualitas endometrium dan lendir serviks pada kelompok CC dan letrozole	69
BAB 6. PEMBAHASAN	71
BAB 7. SIMPULAN DAN SARAN	79
DAFTAR PUSTAKA	80
LAMPIRAN	86

## DAFTAR TABEL

Tabel	1. Penelitian –penelitian mengenai perbandingan induksi ovulasi dengan letrozole dan CC	7
	2. Skor Moghissi	23
	3. Karakteristik subyek penelitian pada kelompok CC dan letrozole	60
	4. Perbedaan jumlah folikel matur pada kelompok CC dan letrozole	61
	5. Perbedaan kualitas endometrium pada kelompok CC dan letrozole	61
	6. Korelasi antara ketebalan endometrium $\geq 6$ mm dan gambaran <i>triple line</i> pada kelompok CC dan letrozole	63
	7. Perbedaan lendir serviks pada kelompok CC dan letrozole	64
	8. Perbedaan keberhasilan ovulasi pada kelompok CC dan letrozole	65
	9. Korelasi kualitas endometrium dengan kualitas lendir serviks	68

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Ukuran folikel primordial, folikel preantral dan folikel preovulasi	9
2.	Folikulogenesis pada siklus ovarium primata	10
3.	Proses perubahan androgen menjadi estrogen dan $5\alpha$ androgen	11
4.	Penyebab anovulasi	13
5.	Tehnik pemeriksaan infertilitas anovulasi	16
6.	Gambaran endometrium	20
7.	Metode pengukuran anatomi uterus dalam potongan sagital	20
8.	Perubahan variabel skor Moghissi selama siklus menstruasi	23
9.	Pengaruh pemberian CC	29
10.	Pengaruh pemberian letrozole	36
11.	Distribusi ketebalan endometrium pada kelompok CC dan letrozole	62
12.	Distribusi skor Moghissi pada kelompok CC dan letrozole	65
13.	Perbedaan kadar progesteron pada kelompok CC dan letrozole yang mempunyai folikel matur tunggal	66
14.	Diagram sebar hubungan antara jumlah folikel matur dan skor Moghissi pada kelompok CC	67
15.	Diagram sebar hubungan antara jumlah folikel matur dan kadar progesteron pada kelompok CC	68
16.	Diagram sebar hubungan antara ketebalan endometrium dan skor Moghissi pada (A) kelompok CC dan (B) kelompok letrozole	69

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1.	<i>Ethical clearance</i>	86
2.	Persetujuan penelitian dari RSUP Dr. Kariadi Semarang	87
3.	Lembar informasi dan penjelasan	88
4.	Persetujuan setelah penjelasan ( <i>informed consent</i> )	90
5.	Lembar pengumpulan data	91
6.	Hasil pemeriksaan TVS	93

**DAFTAR SINGKATAN**

RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
CC	: Clomiphene citrate
RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
TVS	: <i>Transvaginal sonography</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
LH	: <i>Lutenizing Hormone</i>
SBB	: Suhu Basal Badan
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
HSG	: Histerosalpingografi
SOPK	: Sindrom Ovarium Polikistik
hMG	: Human Menopausal Gonadotropin
hCG	: Human Chorionik Gonadotropin
FER	: Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi Manusia
T3	: Triiodothyronine
T4	: Thyroxine
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
USG	: Ultrasonografi
IMT	: Indeks Massa Tubuh

## ABSTRAK

**Tujuan :** Untuk membandingkan perbedaan diameter folikel, jumlah folikel matur, kualitas endometrium, kualitas lendir serviks dan keberhasilan ovulasi antara pemberian clomiphene citrate(CC) atau letrozole.

**Metode :** Uji acak terkontrol buta berganda dengan desain paralel tanpa *matching* mulai periode 1 September 2007 sampai 31 Januari 2008 di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Jumlah sampel adalah 40 wanita infertil dengan siklus haid tidak teratur, terbagi masing – masing 20 subyek pada kelompok CC dan kelompok letrozole dengan randomisasi blok. Variabel bebas adalah CC (50mg/hari) dan letrozole (2,5mg/hari) diberikan pada siklus haid hari ke – 3 sampai 7. Variabel tergantung adalah diameter folikel, jumlah folikel matur, kualitas endometrium, kualitas lendir serviks dan keberhasilan ovulasi. Analisis data untuk uji beda 2 kelompok tidak berpasangan dengan chi square, t test, Mann Whitney dan uji korelasi Lambda dan Spearman, dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$

**Hasil :** Karakteristik subyek pada kedua kelompok sama. Diameter folikel pada kedua kelompok sama (kelompok CC 21,65 (3,58) mm dan kelompok letrozole 19,8 (7,03) mm). Sebanyak 18 subyek pada kelompok CC mempunyai folikel matur dan 4 subyek diantaranya mempunyai folikel matur multipel. Sementara itu pada kelompok letrozole, folikel matur tunggal ditemukan pada 13 subyek. Jumlah folikel matur pada kedua kelompok sama ( $p=0,09$ ). Kualitas endometrium ( $p=0,03$ ) dan kualitas lendir serviks ( $p=0,02$ ) pada kelompok letrozole lebih baik (kualitas endometrium baik pada 14 subyek dan kualitas lendir serviks baik pada 14 subyek) bila dibandingkan kelompok CC (kualitas endometrium baik pada 6 subyek dan kualitas lendir serviks pada 6 subyek). Semua subyek pada kelompok CC dan 18 subyek pada kelompok letrozole berhasil mengalami ovulasi.

**Kesimpulan :** Tidak terdapat perbedaan diameter folikel, jumlah folikel matur dan keberhasilan ovulasi pada kedua kelompok namun kualitas endometrium dan lendir serviks pada kelompok letrozole lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok CC.

### Kata Kunci

Clomiphene citrate, letrozole, folikel matur, kualitas endometrium, skor Moghissi dan kualitas lendir serviks.

## **ABSTRACT**

**Objective :** *To compare the follicle diameter, the number of mature follicle, quality of endometrium, quality of mucus cervix and a success rate of ovulation between clomiphene citrate (CC) and letrozole.*

**Design :** *Randomized controlled double blind trial was done parallel design non matching from September 1st, 2007 until January 31st, 2008 in Dr. Kariadi General Hospital Semarang. Forty women with irregular menstruation were eligible as subject, divided into 20 subject each according block randomisation. Dependent variables were CC (50mg/day) and letrozole (2,5mg/day) given on day 3–7 of the menstrual cycle. Independent variable were the follicle diameter, the number of mature follicle, quality of endometrium, quality of mucus cervix and a success rate of ovulation that comparable between groups. Analysis was done using chi square, t test and Mann Whitney comparing independent sample test and Lambda and Spearman correlation with statistically significance if  $p < 0,05$ .*

**Result :** *The patient's characteristics were the same between two group. The follicle diameter were the same between two group (CC group is 21,65 (3,58) mm and letrozole group is 19,8 (7,03) mm. Eighteen subject on CC group had mature follicle, 4 had multiple mature follicle. Single mature follicle was found in 13 subject on letrozole group. The number of mature follicle were the same between the two group ( $p=0,09$ ). Quality of endometrium ( $p=0,03$ ) dan quality of mucus cervix ( $p=0,03$ ) were significantly better on letrozole group than CC group (good quality of endometrium and good quality of mucus cervix were 14 vs 6). All subject on CC group and 18 subject on letrozole group had ovulation ( $p=0,49$ ).*

**Conclusion :** *There were no significant difference on the follicle diameter, the number of mature follicle and the success rate of ovulation, but the quality of endometrium and mucus cervix were better on letrozole group than CC group.*

**Keyword :** *Clomiphene citrate, letrozole, mature follicle, quality of endometrium, Moghissi's score and quality of mucus cervix.*



## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar belakang**

Clomiphene citrate (CC) dikenal sebagai induksi ovulasi sejak tahun 1962.<sup>1,2</sup> Namun beberapa penelitian menyatakan bahwa angka kehamilannya hanya mencapai 50% dari keseluruhan terjadinya ovulasi yang berhasil diinduksi oleh CC. Hal ini disebabkan oleh efek antiestrogen CC pada endometrium dan lendir serviks. Pengaruh negatif CC terhadap lendir serviks terjadi pada 15% kasus. Sementara itu, penipisan endometrium terjadi pada satu dari 6–7 pasien setelah siklus pemberian awal maupun berulang. Juga ditambah tingginya angka kehamilan ganda selama penggunaan CC sebesar 22%. Hal ini disebabkan karena terbentuknya folikel matur lebih dari satu (multipel).<sup>3</sup>

Selama ini, bila tidak terjadi kehamilan setelah pemberian induksi ovulasi dengan CC, maka dilanjutkan pemberian gonadotropin. Pemberian gonadotropin tersebut berhubungan dengan komplikasi yang lebih serius, misalnya sindrom hiperstimulasi. Sehingga diperlukan pengawasan yang ketat, rasa tidak nyaman karena harus diberikan secara parenteral dan harganya yang relatif lebih mahal.<sup>1</sup>

Karena pertimbangan-pertimbangan tersebut, beberapa peneliti dari Canada mengajukan alternatif obat induksi ovulasi selain CC, yaitu letrozole. Berbagai penelitian telah dilakukan sejak tahun 2001, baik berupa penelitian awal maupun

dengan metode *randomized controlled trial* (RCT).<sup>4</sup> Letrozole diduga memiliki beberapa keuntungan bila dibandingkan dengan CC. Letrozole tidak menimbulkan hambatan kompetitif reseptor estrogen khususnya pada jaringan endometrium dan lendir serviks, sehingga mampu mempertinggi terjadinya implantasi.<sup>3-5</sup>

Salah satu indikasi pemberian induksi ovulasi adalah wanita infertil dengan siklus anovulasi. Riwayat menstruasi dapat digunakan untuk menegaskan diagnosis anovulasi. Wanita infertilitas anovulasi biasanya mengalami siklus menstruasi yang tidak teratur (oligomenore maupun amenore) dan tidak bisa diramalkan. Bila hal tersebut sudah menjadi keluhan utama yang dikemukakan oleh wanita infertil, maka tidak memerlukan pemeriksaan lain untuk menentukan adanya anovulasi.<sup>6</sup>

Ultrasonografi transvaginal (TVS) sering digunakan untuk memantau pertumbuhan folikel pada induksi ovulasi. Bila ditemukan ukuran folikel  $\geq 18$  mm (folikel matur) ada fase folikuler akhir, diharapkan pada saat ukuran folikel mencapai 20 mm maka folikel tersebut dapat ruptur dan terjadi ovulasi. Bila ditemukan folikel matur lebih dari 1 maka dapat menimbulkan kehamilan ganda.<sup>7,8</sup>

Karena keuntungan-keuntungan letrozole tersebut, banyak peneliti yang meramalkan penggunaan letrozole sebagai obat pilihan utama pada pengobatan infertilitas anovulasi. Namun, masih sedikit penelitian RCT yang mendukung hipotesis bahwa letrozole lebih baik bila dibandingkan CC.<sup>3</sup> Sehingga penelitian ini dilakukan untuk membuktikan penggunaan letrozole sebagai induksi ovulasi pada wanita infertil dengan dugaan anovulasi (dimana salah satu gejala klinik adalah siklus haid tidak teratur) dan akan dibandingkan dengan CC.

## **1.2 Permasalahan**

Bagaimanakah pengaruh letrozole terhadap jumlah folikel matur, kualitas endometrium, kualitas lendir serviks dan keberhasilan ovulasi ?

## **1.3 Tujuan penelitian**

Tujuan umum : Membandingkan induksi ovulasi CC dan letrozole pada wanita infertil dengan siklus haid tidak teratur.

Tujuan khusus :

1. Mengetahui perbedaan jumlah folikel matur secara ultrasonografi transvaginal antara induksi ovulasi dengan CC dan letrozole.
2. Mengetahui perbedaan kualitas endometrium secara ultrasonografi transvaginal antara induksi ovulasi dengan CC dan letrozole.
3. Mengetahui perbedaan kualitas lendir serviks berdasarkan skor Moghissi antara induksi ovulasi dengan CC dan letrozole.
4. Mengetahui perbedaan keberhasilan ovulasi antara induksi ovulasi dengan CC dan letrozole.

## **1.4 Manfaat penelitian**

Dalam bidang pendidikan dan keilmuan diharapkan penelitian ini dapat menambah wawasan dan memberikan landasan ilmiah pemberian induksi ovulasi sehingga dapat memberikan manfaat bagi pelayanan kesehatan, yakni dapat meningkatkan angka keberhasilan pengelolaan infertilitas. Serta diharapkan penelitian ini dapat digunakan sebagai titik tolak penelitian lebih lanjut.

### 1.5 Keaslian penelitian

Hingga kini masih sedikit penelitian yang membandingkan antara CC dan letrozole sebagai induksi ovulasi. Penelitian RCT pada wanita dengan *unexplained infertility* dilakukan oleh Sammour dkk (tahun 2001). Sejumlah 24 wanita mendapat CC 100 mg/hari dan 26 wanita mendapat letrozole 2,5 mg/hari pada siklus haid hari ke 3-7. Rata-rata jumlah folikel matur pada kelompok CC (rata – rata adalah 2) lebih banyak dan ketebalan endometrium lebih tipis (6,9 mm) dibandingkan dengan kelompok letrozole (rata – rata jumlah folikel matur adalah 1 dan ketebalan endometrium 8,6). Namun tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam hal keberhasilan kehamilan.<sup>9</sup>

Fischer dkk (tahun 2002) melakukan penelitian pada 19 wanita infertilitas dengan fungsi ovulasi normal yang berusia 18–35 tahun. Metode penelitian yang digunakan adalah RCT. Sembilan wanita mendapat letrozole 2,5 mg dan 10 wanita mendapat CC 50 mg pada hari ke 5–9 siklus haid secara acak buta. Penilaian ketebalan endometrium dan jumlah folikel dilakukan pada saat ovulasi. Pada grup letrozole didapatkan hasil perbedaan tidak bermakna dalam hal profil folikel bila dibandingkan dengan siklus haid normal, tanpa ada perbedaan bermakna pada ketebalan endometrium. Demikian juga hasil pada kelompok CC. Jadi, hasil penelitian tersebut dibandingkan dengan siklus haid normal, bukan membandingkan antara letrozole dan CC secara langsung.<sup>10</sup>

Sebuah penelitian awal prospektif yang dilakukan oleh Mitwally dkk (tahun 2003) pada *unexplained infertility*. Sejumlah 36 wanita mendapat letrozole dan FSH; 18 wanita mendapat CC dan FSH; dan 56 wanita mendapat FSH. Tidak ada

perbedaan bermakna dalam hal jumlah folikel matur namun ada perbedaan bermakna dalam hal ketebalan endometrium. Kesimpulannya adalah bahwa letrozole mempunyai efek yang sama dengan CC dalam hal pengurangan dosis kebutuhan FSH, tanpa efek antiestrogen seperti yang terlihat pada CC. Kelemahan penelitian ini adalah tidak menggunakan metode acak.<sup>2</sup>

Sebuah penelitian awal (*pilot study*) oleh Fatemi dkk (tahun 2003) pada wanita infertilitas. Setelah melalui proses randomisasi, sebanyak 7 wanita mendapat letrozole 2,5 mg/hari dan 8 wanita mendapat CC 50 mg/hari pada hari ke 5 – 9 siklus haid. Hasil yang diperoleh adalah jumlah folikel matur pada kelompok CC lebih banyak, ketebalan endometrium tidak berbeda dan kadar progesteron dan estrogen lebih rendah pada kelompok letrozole.<sup>11</sup>

Penelitian RCT oleh Fozan dkk (tahun 2004) pada 74 wanita infertilitas yang mendapat letrozole 7,5 mg/hari dan 80 wanita infertilitas yang mendapat CC 100 mg/hari yang diberikan pada hari ke 3-7 siklus haid. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok dalam hal angka keberhasilan kehamilan, jumlah folikel matur dan ketebalan endometrium. Angka kehamilan yang rendah pada letrozole diduga karena ketebalan endometrium yang tidak sesuai. Peneliti menyatakan masih perlu diteliti mengenai dosis yang ideal untuk letrozole.<sup>12</sup>

Penelitian oleh Jee dkk (tahun 2006) dengan metode prospective (*pilot study*) pada 93 wanita infertilitas. Sejumlah 66 wanita mendapatkan CC 100 mg /hari dan 27 wanita mendapatkan letrozole 2,5 mg/hari. Obat ini diberikan pada hari ke 5-9 siklus

haid. Hasil yang didapatkan adalah jumlah folikel matur yang berbeda bermakna namun ketebalan endometrium tidak berbeda secara bermakna.<sup>13</sup>

Prabowo (tahun 2006) di Surabaya melakukan penelitian pada 18 wanita infertil. Dosis CC yang diberikan adalah 50 mg/hari dan letrozole 2,5 mg/hari pada siklus haid hari ke 3 – 5. Hasil yang didapatkan adalah perbedaan tidak bermakna dalam hal jumlah folikel matur, ketebalan dan pola ekogenik endometrium. Namun terdapat perbedaan bermakna dalam skor Moghissi.<sup>4</sup>

Belum pernah dilakukan penelitian RCT untuk membandingkan induksi ovulasi antara CC dan letrozole pada wanita dengan siklus haid tidak teratur. Sehingga penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan jumlah folikel matur, kualitas endometrium dan lendir serviks antara induksi ovulasi CC dan letrozole pada wanita infertil dengan siklus haid tidak teratur.

Tabel 1. Penelitian – penelitian mengenai perbandingan induksi ovulasi dengan letrozole dan CC

Nama	Tahun	Tempat	Desain	Jumlah sampel	Simpulan
Sammour dkk <sup>9</sup>	2001	Canada	RCT	50 wanita dengan <i>unexplained infertility</i> <sup>a</sup> - CC 50mg/hari = 24 - Letrozole 2,5mg/hari = 26	Pada kelompok letrozole jumlah folikel matur lebih sedikit dan ketebalan endometrium lebih tebal bila dibandingkan kelompok CC.
Fischer dkk <sup>10</sup>	2002	Canada	RCT	19 wanita dengan infertilitas ovulasi <sup>b</sup> - CC 50 mg/hari = 10 - Letrozole 2,5 mg/hari = 9	Tidak terdapat perbedaan dalam jumlah folikel matur dan ketebalan endometrium. Pada kelompok letrozole, frekuensi <i>triple line</i> lebih banyak bila dibandingkan kelompok CC.
Mitwally & Casper <sup>2</sup>	2003	Canada	Prospektif	110 wanita dengan <i>unexplained infertility</i> <sup>a</sup> - CC+FSH = 18 - Letrozole+FSH = 36 - FSH = 56	Pada kelompok letrozole, jumlah folikel matur lebih sedikit dan ketebalan endometrium lebih tebal bila dibandingkan kelompok CC. Letrozole mempunyai efek yang sama dengan CC dalam hal pengurangan dosis FSH.
Fatemi dkk <sup>11</sup>	2003	Canada	RCT	15 wanita infertilitas <sup>b</sup> - CC 50 mg/hari = 8 - Letrozole 2,5mg/hari = 7	Pada kelompok letrozole jumlah folikel matur lebih sedikit bila dibandingkan kelompok CC. Ketebalan endometrium tidak berbeda secara bermakna pada kedua kelompok. Kadar progesteron dan estrogen lebih rendah pada kelompok letrozole
Fozan dkk <sup>12</sup>	2004	Canada	RCT	154 wanita infertilitas <sup>a</sup> - CC 100 mg/hari = 74 - Letrozole 7,5 mg/hari = 80	Tidak ada perbedaan dalam hal jumlah folikel matur dan ketebalan endometrium.
Jee dkk <sup>13</sup>	2006	Korea	Prospektif	93 wanita infertilitas <sup>b</sup> - CC 100 mg/hari = 66 - Letrozole 2,5 mg/hari = 27	Pada kelompok letrozole, jumlah folikel matur lebih sedikit bila dibandingkan kelompok CC Tidak ada perbedaan dalam hal ketebalan endometrium
Prabowo <sup>4</sup>	2006	Surabaya	RCT	36 wanita infertil <sup>a</sup> - CC 50 mg/hari = 18 - Letrozole 2,5 mg/hari = 18	Tidak terdapat perbedaan dalam hal jumlah folikel matur, ketebalan dan pola ekogenik. Terdapat perbedaan bermakna dalam hal skor Moghissi.
Julian	2008	Semarang	RCT	40 wanita infertil siklus haid tidak teratur <sup>a</sup>	Rencana penelitian tesis ini

<sup>a</sup> Diberikan hari ke 3 – 7 siklus haid<sup>b</sup> Diberikan hari ke 5 – 9 siklus haid

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Infertilitas**

Infertilitas adalah ketidakmampuan pasangan untuk menghasilkan konsepsi dalam 1 tahun hubungan seksual tanpa alat kontrasepsi. Penyebab utama infertilitas adalah kelainan ovulasi (15%), kelainan tuba dan peritoneum (30-40%), faktor pria (30-40%) dan sisanya adalah penyebab yang tidak diketahui. Prevalensi ini akan berubah pada masing-masing kelompok umur. Kelainan ovulasi lebih sering dijumpai pada wanita usia lebih muda dibandingkan wanita usia tua. Kelainan tuba dan peritoneum pada dua kelompok umur tersebut mempunyai angka prevalensi yang sama. Faktor pria dan infertilitas yang tidak diketahui penyebabnya akan sering dijumpai pada pasangan usia tua.<sup>6</sup>

#### **2.2 Infertilitas anovulasi**

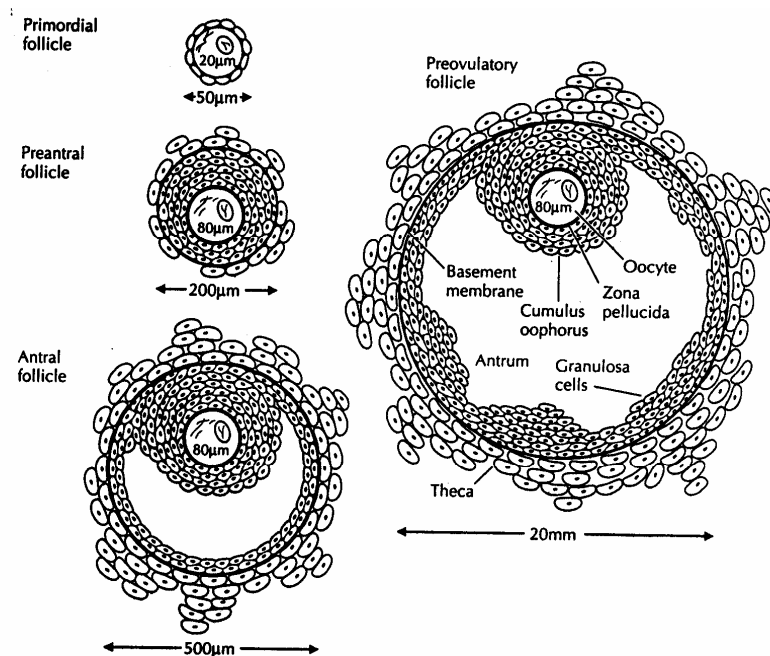
Pada pasangan normal kemampuan sel telur masak dalam satu siklus untuk mampu menghasilkan konsepsi adalah 20%. Oleh karena itu diperlukan evaluasi yang teliti pada pasangan infertilitas dengan kecurigaan penyebab kelainan ovarium.<sup>6</sup> Pemeriksaan fungsi ovulasi merupakan pemeriksaan awal dalam mendiagnosis penyebab infertilitas pada wanita yang datang dengan keluhan gangguan menstruasi yang berupa oligomenore, amenore, perdarahan uterus disfungsional dan



polimenore.<sup>6,14</sup> Sebelum membahas mengenai penyebab dan diagnosis infertilitas anovulasi, perlu diketahui folikulogenesis atau perkembangan folikel.

### 2.2.1 Folikulogenesis

Perkembangan folikel dimulai dari folikel primordial, folikel preantral, folikel antral dan folikel matur. Folikel primordial tidak dipengaruhi oleh FSH pada awal perkembangannya, namun dalam perkembangan selanjutnya dipengaruhi oleh FSH.<sup>15</sup>

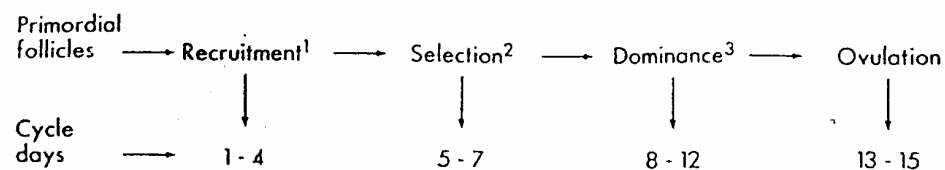


**Gambar 1.** Ukuran folikel primordial, folikel preantral, folikel antral dan folikel preovulasi/matur (dikutip dari *Clinical Gynecologic, Endocrinology and Infertility*, 2005).<sup>15</sup>

Jumlah sel granulosa di dalam folikel primordial akan meningkat dibawah pengaruh FSH. Folikel primordial ini selanjutnya berkembang menjadi folikel preantral (gambar 1). Peningkatan jumlah sel granulosa dibawah pengaruh FSH dan

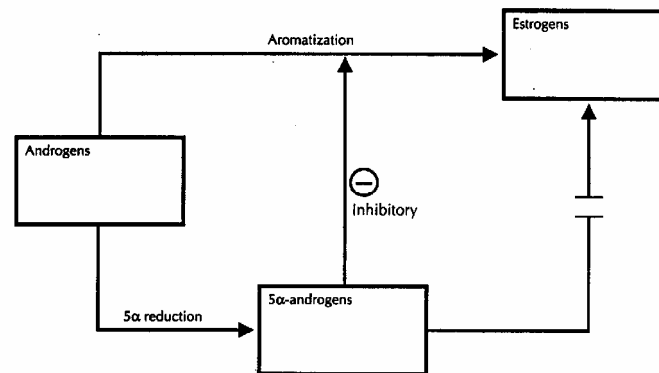
LH ini sesuai dengan peningkatan produksi dan sekresi estrogen melalui mekanisme sebagai berikut : FSH akan merangsang sintesa aromatase yang akan mengubah androgen menjadi estrogen. Selanjutnya estrogen berperan dalam merangsang pertumbuhan folikel, mencegah atresia dan meningkatkan jumlah reseptor FSH pada sel granulosa. Sebuah folikel akan mengalami pertumbuhan menjadi folikel matur atau mengalami atresia ditentukan oleh konsentrasi estrogen dan androgen dalam folikel.<sup>15</sup>

Setelah tumbuh menjadi folikel matur maka sel granulosa mampu mensekresi estrogen dalam jumlah besar. Estrogen ini selanjutnya akan meningkatkan jumlah reseptor FSH di dalam sel granulosa. Peningkatan kadar estrogen ini juga akan memberikan umpan balik negatif terhadap sekresi FSH sehingga pertumbuhan folikel yang bukan folikel matur akan terhambat. Folikel yang akan berkembang menjadi folikel matur mulai terbentuk pada hari ke 5-7 siklus haid / fase seleksi (gambar 2). Folikel matur terus tumbuh karena mempunyai banyak reseptor FSH. Sel teka yang berada di dalam folikel juga mempunyai banyak vaskularisasi yang akan mengakibatkan lebih banyak FSH yang berikatan dengan reseptornya.<sup>15</sup>



**Gambar 2.** Folikulogenesis pada siklus ovarium primata. 1. *Recruitment*, pertumbuhan folikel primordial dibawah pengaruh gonadotropin. 2. *Selection*, mulai tumbuh folikel tunggal yang akan mengalami ovulasi, belum dijumpai adanya folikel lain yang mengalami atresia. 3. *Dominance*, folikel matur mulai menyebabkan folikel lain mengalami atresia. (dikutip dari *Reproductive Medicine and Surgery*, 1995).<sup>16</sup>

Banyak teori yang mengemukakan peran androgen pada folikulogenesis awal. Sel reseptor androgen terdapat di sel granulosa. Androgen tidak hanya berperan sebagai substrat FSH yang dapat menginduksi proses aromatisasi, namun pada konsentrasi rendah dapat memperkuat proses aktivitas enzim aromatase.<sup>15</sup>



**Gambar 3.** Proses perubahan androgen menjadi estrogen dan 5 $\alpha$ -androgen (dikutip dari *Clinical Gynecologic, Endocrinology and Infertility*, 2005)<sup>15</sup>.

Bila sel granulosa pada stadium folikel preantral terpapar pada lingkungan yang kaya androgen maka akan lebih banyak androgen yang menjadi 5 $\alpha$ -androgen daripada menjadi estrogen. 5 $\alpha$ -androgen tidak dapat diubah menjadi estrogen dan dapat menghambat aktivitas aromatase (gambar 3). 5 $\alpha$ -androgen juga menghambat induksi FSH dalam pembentukan reseptor LH yang selanjutnya berperan dalam perkembangan folikel.<sup>15</sup>

Hubungan antara androgen dan estrogen dijelaskan dengan teori *two cell system*. Teori *two cell system* menyebutkan bahwa sel teka (pada folikel preantral) di bawah pengaruh LH akan menghasilkan androgen. Androgen ini akan berdifusi menuju sel

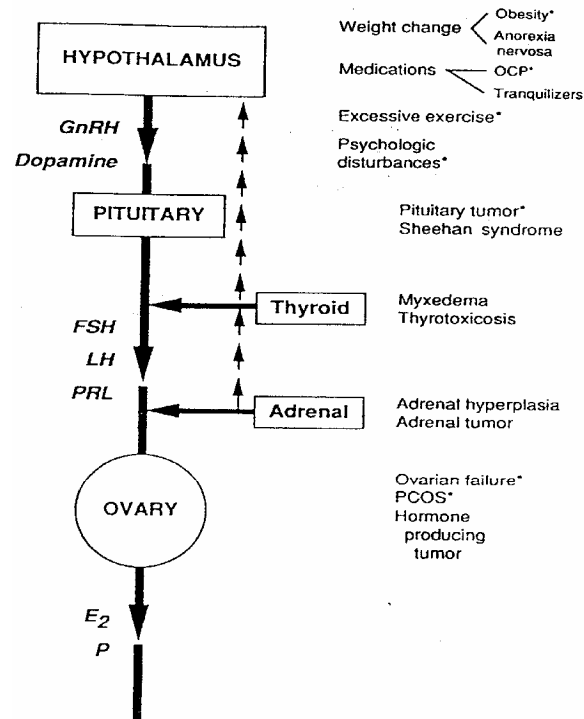
granulosa yang akan merubah androgen menjadi estrogen melalui proses aromatisasi.<sup>15</sup>

Peningkatan progesteron sebelum ovulasi tampaknya juga berperan dalam merangsang pelepasan LH. Lonjakan LH yang terjadi pada pertengahan siklus memulai proses ovulasi. Sesudah oosit keluar, cairan folikel menjadi berkurang, dinding folikel menjadi berkerut, diameter dan volume folikel berkurang. Sel granulosa dan sel teka kemudian mengalami luteinisasi.<sup>16</sup>

Dengan pengaruh LH, corpus luteum mensekresi progesteron 20 µg/24 jam, selain itu juga mensekresi estradiol. Kadar progesteron meningkat sesudah ovulasi dan menetap sekitar 1 minggu, setelah itu akan menurun jika tidak terjadi kehamilan. Progesteron dan estrogen memberikan umpan balik negatif terhadap sekresi FSH dan LH. Produksi estrogen oleh corpus luteum memberikan efek luteolitik. Ketika luteolisis terjadi, kadar progesteron dan estrogen menurun maka hambatan umpan balik berkurang sehingga kadar FSH meningkat kembali sebelum terjadi menstruasi untuk merangsang pertumbuhan folikel pada siklus berikutnya.<sup>15</sup>

Terdapat hubungan antara usia dengan jumlah folikel yang mengalami atresia. Ketika seorang berumur diatas 39 tahun maka terdapat penurunan jumlah folikel dalam ovarium. Hal ini disebabkan karena pada masa tersebut terdapat percepatan deplesi folikel (*accelerated follicular depletion*) dan penurunan fertilitas.<sup>6</sup>

### 2.2.2 Penyebab anovulasi



**Gambar 4.** Penyebab anovulasi (dikutip dari *Reproductive Medicine and Surgery*, 1995).<sup>17</sup>

Penyebab keadaan anovulasi adalah bermacam – macam (gambar 4). Diantaranya adalah penyakit tiroid, hiperprolaktinemia, penyakit adrenal, tumor pituitari atau ovarium, kehilangan nafsu makan, kehilangan berat badan yang berlebihan, olahraga yang berlebihan, sindrom polikistik ovarii dan obesitas.<sup>17</sup> Faktor lain yang berpengaruh adalah usia, merokok, gaya hidup dan lingkungan.<sup>6</sup>

### 2.2.3 Diagnosis anovulasi

Beberapa tehnik pemeriksaan dapat digunakan untuk mengetahui apakah terjadi ovulasi atau tidak. Baik secara langsung maupun tidak, dasar dari pemeriksaan

tersebut adalah perubahan hormonal yang terjadi selama siklus haid. Setiap pemeriksaan berguna dan tidak ada satu pun pemeriksaan yang paling baik. Hal ini disebabkan karena tidak ada satupun pemeriksaan yang dapat membuktikan ovulasi benar-benar terjadi. Hanya kehamilan yang dapat membuktikan bahwa siklus haid sebelumnya terjadi ovulasi. Beberapa tehnik pemeriksaan ini digunakan sesuai dengan kebutuhan penderita. Kebanyakan pemeriksaan ini digunakan pula dalam menilai efektifitas terapi induksi ovulasi.<sup>6</sup>

Wanita yang mengalami keadaan anovulasi biasanya mengalami siklus menstruasi yang tidak teratur (oligomenore maupun amenore) dan tidak bisa diramalkan. Pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis adalah suhu basal badan (SBB) dan monitor sekresi LH urin. Cara lain adalah pengukuran progesteron pada pertengahan fase luteal, biopsi endometrium pada 2 hari sebelum perkiraan menstruasi dan *transvaginal sonography* (TVS).<sup>6</sup>

Pemeriksaan SBB tidak *reliable* dan dapat membosankan bagi penderita. Biopsi endometrium merupakan pemeriksaan invasif, tidak menyenangkan dan menghabiskan banyak biaya. Selain itu hasil pemeriksaan yang didapat tidak lebih baik bila dibandingkan pemeriksaan SBB, pengukuran LH urin dan kadar progesteron. Pemeriksaan *transvaginal sonography* (TVS) berguna pada saat induksi ovulasi, namun tidak bermanfaat dalam mendiagnosis keadaan anovulasi. Bila akan digunakan untuk mendiagnosis keadaan anovulasi sebaiknya dikombinasikan dengan pemeriksaan lain.<sup>6</sup>

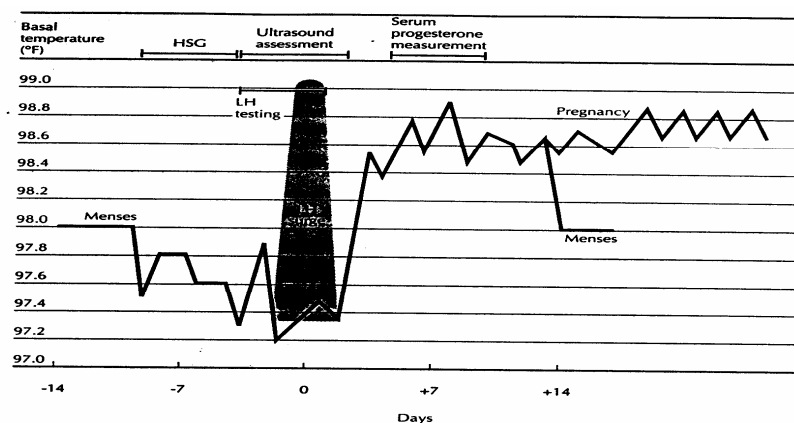
Pemeriksaan LH urin paling baik dilakukan untuk pasangan yang tidak menjalani senggama yang tidak teratur, sedang menjalani program inseminasi buatan dan membuktikan adanya ovulasi berdasarkan hasil pemeriksaan lain yaitu riwayat menstruasi yang tidak teratur, SBB dan kadar progesteron serum. LH yang terdapat dalam urin akan terjadi dalam waktu singkat, yaitu 2 hari setelah peningkatan tajam LH. Oleh karena itu pemeriksaan ini sebaiknya dilakukan 2–3 hari sebelum perkiraan ovulasi. Hasil pemeriksaan ini dipengaruhi oleh banyaknya air yang diminum penderita dan kapan waktu dilakukannya. Sehingga dianjurkan untuk menghindari minum banyak air dan pemeriksaan dilakukan pada jam 16.00–22.00 ( karena peningkatan tajam LH sering terjadi di pagi hari dan LH tidak dapat dideteksi di urin dalam beberapa jam kemudian). Sebaiknya dilakukan pemeriksaan 2 kali sehari untuk menghindari false negatif. Oleh karena adanya false negatif tersebut, nilai sensitivitas dan spesifisitasnya menjadi lebih rendah bila dibandingkan dengan pemeriksaan progesteron darah pada fase midluteal.<sup>6</sup>

Pemeriksaan kadar progesteron serum merupakan tehnik pemeriksaan yang dapat dipercaya, namun sulit untuk menentukan kapan waktu yang tepat untuk mengukurnya, terutama pada wanita dengan siklus haid tidak teratur. Idealnya, pemeriksaan ini dilakukan pada saat 1 minggu setelah ovulasi dan 1 minggu sebelum perkiraan menstruasi, dimana pada saat tersebut progesteron mencapai kadar puncaknya. Pada fase folikuler kadar progesteron dibawah 1 ng/mL dan meningkat sedikit pada saat peningkatan tajam LH (1–2 ng/mL) dan akan mencapai puncak setelah 7–8 hari setelah ovulasi (3 ng/mL). Selama proses induksi ovulasi, proses

folikulogenesis dapat diramalkan, sehingga pemeriksaan kadar progesteron dapat dilakukan pada hari ke-21.<sup>6</sup>

Bila kadar progesteron serum  $\geq 3$  ng/dl pada hari ke-21 maka menunjukkan bahwa telah terjadi ovulasi. Pemeriksaan ini merupakan salah satu pemeriksaan yang sederhana, *reliable*, minimal invasif, mudah tersedia dan murah. Serum progesteron juga dapat menilai kualitas fase luteal. Meskipun belum ada standar minimal yang menunjukkan kualitas fase luteal yang normal (histologi endometrium menunjukkan *in phase*), namun pemeriksaan serum progesteron  $> 10$  ng/dl (dalam satu kali pemeriksaan tunggal) merupakan standar nilai yang sering digunakan.<sup>6,14</sup>

Corpus luteum mensekresikan progesteron secara pulastil, oleh karena itu hasil pengukuran kadar progesteron serum mempunyai variasi yang luas. Beberapa peneliti menganjurkan pemeriksaan dilakukan pada pagi hari karena pada masa itu kadar progesteron mencapai kadar tertinggi.<sup>6</sup> Berbagai macam pemeriksaan untuk mengetahui keadaan anovulasi ditampilkan pada gambar 5.



**Gambar 5.** Teknik pemeriksaan infertilitas anovulasi (dikutip dari *Clinical Gynecologic, Endocrinology and Infertility*, 2005).<sup>11</sup>



## 2.2.4 Peran TVS dalam pengelolaan infertilitas anovulasi

### 2.2.4.1 Gambaran folikel

Pemeriksaan TVS dapat digunakan untuk membantu memperkirakan apakah terdapat kelainan ovulasi. Pemeriksaan TVS dapat memperkirakan keadaan anovulasi bila pertumbuhan folikel <10 mm, gambaran endometrium tidak menunjukkan *triple line*, dengan ketebalan <6mm pada fase proliferasi akhir dan tidak ada perubahan fase lutel dimana endometrium tampak hiperekoik.<sup>18</sup>

TVS mampu untuk mengukur dan mengetahui jumlah folikel matur sehingga dapat diperkirakan kapan ovulasi akan terjadi. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, folikel matur terisi cairan yang mengisi ruang intrafolikel dan dibatasi oleh sel granulosa. Setelah hari ke-7 siklus menstruasi, folikel matur akan tumbuh dengan ukuran 2 mm/hari (rata-rata 1-3 mm/hari).<sup>15</sup> Pada folikel matur, ukuran diameternya mencapai 18–25 mm. Tampak pula internal echo pada folikel matur yang kemungkinan berasal dari sel granulosa yang terlepas dari dinding pada saat mendekati ovulasi. Kompleks tersebut disebut kumulus oophorus.<sup>3,7</sup> Setelah ukuran folikel mencapai 20 mm maka folikel tersebut dapat ruptur.<sup>18</sup> Namun sebagian besar penelitian mengungkapkan bahwa tidak dianjurkan untuk mengetahui ovulasi berdasarkan pengukuran folikel dengan TVS. Hal ini disebabkan karena ukuran folikel yang berhasil mengalami ovulasi sangat bervariasi. Sehingga pemeriksaan ini harus disertai pemeriksaan lain.<sup>19</sup>

Sebelum pemberian induksi ovulasi, sebaiknya dilakukan pemeriksaan TVS pada hari ke-3 siklus menstruasi untuk mengetahui apakah terdapat kista yang dapat

mengacaukan hasil pemeriksaan TVS pada fase folikuler akhir.<sup>19</sup> Pemeriksaan TVS pada fase proliferasi akhir dapat dimulai hari ke-10 siklus haid atau hari ke 12-14.<sup>3,6</sup> Salah satu kesuksesan induksi ovulasi adalah adanya perkembangan folikel. Pemeriksaan TVS merupakan salah satu metode yang paling *reliable* dalam memantau perkembangan folikel.<sup>14</sup> TVS juga merupakan satu-satunya pemeriksaan yang mudah dilakukan untuk memantau pertumbuhan folikel selama pemberian obat induksi ovulasi. Bila tidak ditemukan perkembangan folikel matur belum baik maka dosis pemberian obat dapat ditingkatkan.<sup>8</sup>

Selain itu TVS berperan untuk menurunkan angka kejadian hiperstimulasi ovarium pada pemberian induksi ovulasi. Gambaran TVS yang didapatkan adalah adanya banyak folikel besar dengan ukuran lebih dari 15 mm dan juga banyak terdapat folikel berukuran kecil sampai sedang.<sup>20</sup> Salah satu contoh penderita infertilitas yang sensitif terhadap hiperstimulasi ovarium adalah sindrom ovarium polikistik (SOPK). Pada penderita SOPK akan didapatkan pembesaran ovarium dengan volume >12 ml dengan jumlah folikel >10 dan berukuran 2-10 mm.<sup>18</sup>

TVS juga berperan dalam memperkirakan kehamilan ganda pada induksi ovulasi. Angka kejadian kehamilan ganda akan terjadi lebih besar bila dijumpai adanya folikel matur lebih dari 2 atau 3 bila dibandingkan adanya folikel matur berjumlah lebih dari 4.<sup>21,22</sup> Namun TVS secara serial selama induksi ovulasi tidak diperlukan pada penderita yang tidak mempunyai resiko hiperstimulasi atau permasalahan medik lainnya.<sup>14</sup>

#### 2.2.4.2 Gambaran endometrium

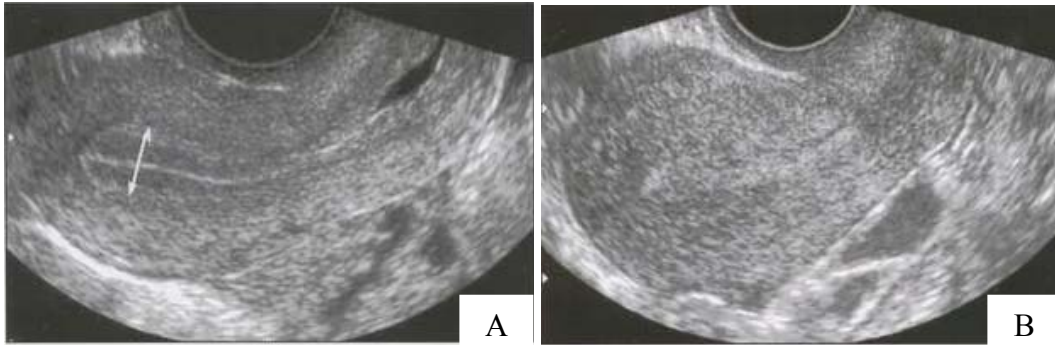
Pemeriksaan terbaik untuk mengetahui *endometrial dating* adalah biopsi endometrium. Namun, karena pemeriksaan ini merupakan metode yang invasif yang dapat menyebabkan rasa tak nyaman pada pasien dan dapat menyebabkan abortus bila telah terjadi kehamilan maka pemeriksaan TVS untuk menilai reseptivitas endometrium lebih banyak dipilih.<sup>18,23</sup>

Dua aspek penilaian endometrium secara TVS pada fase folikuler akhir adalah ketebalan dan tekstur endometrium. Biasanya penilaian ini dilakukan bersamaan dengan pada saat dilakukan penilaian folikel.<sup>18</sup>

Ketebalan endometrium akan meningkat pada fase folikuler dan mencapai ketebalan maksimal pada saat kadar LH maksimal juga. Secara histologi, adanya reseptor estrogen pada epitel kelenjar akan menyebabkan peningkatan aktifitas mitosis, peningkatan vaskularisasi dan peningkatan jumlah kelenjar. Pada fase folikuler awal ketebalan endometrium hanya 3-5 mm dan pada fase folikuler akhir meningkat menjadi 10 mm.<sup>18</sup> Perubahan ketebalan endometrium ini berhubungan ini berhubungan dengan kadar estradiol serum dan peningkatan jumlah folikel.<sup>24</sup> Sebuah penelitian menyatakan terdapat korelasi positif antara kadar estradiol serum dengan ketebalan endometrium.<sup>25</sup>

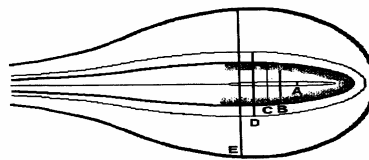
Bila tampak gambaran *triple line*, yaitu area hipoeoik yang luas pada setiap sisi garis sentral di endometrium maka menunjukkan bahwa endometrium berada pada fase proliferasi akhir. Adanya garis hiperekoik tersebut merupakan pembatas pembuluh darah endometrium dan miometrium. Area hipoeoik merupakan

gambaran lapisan endometrium (gambar 6).<sup>20</sup> Pemeriksaan ketebalan endometrium terbukti mempunyai *interagreement* dan *intraagreement* yang baik.<sup>26</sup>



**Gambar 6.** (A) Endometrium dengan gambaran *triple line*. (B) Endometrium tanpa gambaran *triple line* (dikutip dari *Textbook of transvaginal sonography*, 2005).<sup>26</sup>

Cara pengukuran ketebalan endometrium bila tampak *triple line* seperti pada gambar 7.



**Gambar 7.** Metode pengukuran anatomi uterus dalam potongan sagital. A. Pengukuran isi kavum uteri. B. Pengukuran batas dalam area hiperekoik ( harus tampak *triple line* ). C. Pengukuran ketebalan endometrium. D. Pengukuran *junctional zone*. E. Pengukuran diameter anterior-posterior uterus ( dikutip dari *Hum Reprod* 14:1999 ).<sup>26</sup>

Sebuah *review article* mengulas pertanyaan apakah diperlukan ketebalan endometrium yang ideal untuk keberhasilan implantasi. Penelitian ini melibatkan 1605 penderita yang menjalani *assisted reproductive technology* (ART) dimana di dalamnya terdapat 514 keberhasilan konsepsi dan 1110 tidak berhasil mengalami konsepsi. Hasil yang didapatkan adalah tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam

ketebalan endometrium pada kelompok yang berhasil mengalami konsepsi maupun tidak.<sup>25</sup> Hal ini didukung oleh dua penelitian lain.<sup>27,28</sup> Namun dalam *review* tersebut juga diulas bahwa ketebalan endometrium  $< 6$  mm akan mempengaruhi keberhasilan implantasi pada ART.<sup>23</sup> Menurut sebuah kepustakaan, reseptivitas endometrium berkurang bila ketebalan endometrium  $< 7$  mm.<sup>26</sup>

Tidak ditemukannya *triple line* juga berhubungan dengan keberhasilan implantasi yang rendah.<sup>18,23,25</sup> Sebuah penelitian mengemukakan bahwa *triple line* mempunyai nilai sensitivitas 100% dan spesifitas 90% dengan baku emas biopsi histologi endometrium, maka seorang peneliti menyarankan agar menunda penanaman embrio pada program bayi tabung bila ditemukan pola hiperekoik yang homogen.<sup>20</sup>

Bila ditemukan adanya *triple line* dan ketebalan endometrium  $\geq$  dari 6 mm maka berhubungan dengan angka keberhasilan konsepsi yang tinggi.<sup>20,23</sup> Sebuah penelitian lain melaporkan bahwa adanya ketebalan endometrium  $\geq 6$  mm dan ditemukannya gambaran *triple line* mempunyai korelasi dengan keberhasilan kehamilan bila dibandingkan dengan dengan biopsi endometrium.<sup>29</sup>

### **2.2.5 Peran pemeriksaan lendir serviks pada pengelolaan infertilitas anovulasi**

Sekresi lendir serviks diatur oleh hormon ovarium. Estrogen akan merangsang sekresi lendir serviks dalam jumlah banyak, sebaliknya progesteron akan menghambat aktivitas sekresi sel epitel serviks. Perubahan siklik tersebut akan mempengaruhi penetrasi spermatozoa pada lendir serviks, dimana keadaan lendir serviks praovulasi (di bawah pengaruh estrogen) akan lebih ramah terhadap spermatozoa.<sup>30</sup>

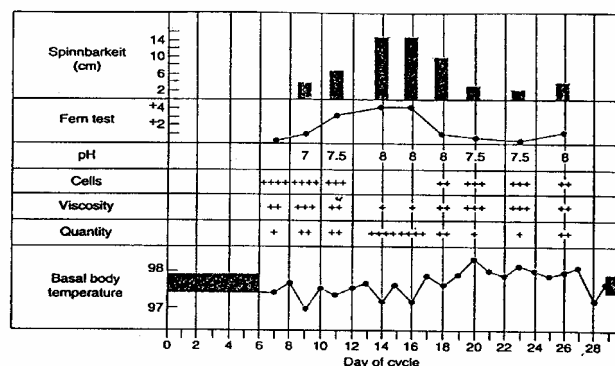
Lendir serviks merupakan campuran dari musin dan plasma serviks, yang sekresinya dirangsang oleh estrogen. Plasma serviks menyusun 80–99% dari keseluruhan berat lendir serviks. Plasma serviks berasal dari transudasi cairan dari pembuluh darah yang melewati serviks. Estrogen akan menyebabkan peningkatan permeabilitas sel–sel endotel pembuluh darah di serviks dengan cara pergeseran aktin M menjadi aktin G yang selanjutnya akan menyebabkan sitoskeleton menjadi fleksibel. Perubahan ini menyebabkan sel menjadi sensitif terhadap rangsangan gradien hidrostatika sehingga ukuran sel menjadi mengecil. Ukuran sel yang mengecil secara bersamaan ini akan diikuti oleh perubahan ukuran interseluler, sehingga akan terjadi peningkatan permeabilitas yang memungkinkan pengaliran cairan<sup>31</sup>. Perubahan lendir serviks berhubungan dengan variasi perubahan plasma lendir serviks pada siklus menstruasi, penggunaan kontrasepsi, hiperprolaktinemia dan pemberian bromokriptin.<sup>30</sup>

Fungsi lendir serviks adalah menjaga spermatozoa dari pengaruh lingkungan vagina yang dapat merusak spermatozoa dan dari fagositosis. Lendir serviks juga memberikan energi yang dibutuhkan oleh spermatozoa, berperan sebagai *filter* agar spermatozoa tidak menggumpal dan menjaga lingkungan yang sesuai untuk menjaga fungsi kapasitas spermatozoa. Fungsi serviks sebagai tempat penyimpanan spermatozoa berperan penting dalam fertilitas. Sangat jarang adanya senggama yang bersamaan dengan terjadinya ovulasi. Sehingga konsepsi tergantung dari spermatozoa yang keluar dari tempat penyimpanan di serviks sebelum dan setelah ovulasi.<sup>30</sup>

Karena keadaan lendir serviks berpengaruh terhadap motilitas spermatozoa pada serviks maka penilaian kondisi lendir serviks tersebut harus dilakukan pertama kali sebelum dilakukan uji pasca senggama. Pada keadaan praovulasi, lendir serviks akan berjumlah banyak, tidak kental, aseluler dan alkali. Pada pemeriksaan ferning akan terdapat kristalisasi dan pemeriksaan spinbarkeit lendir serviks akan terlihat panjang. Keseluruhan pemeriksaan fisik lendir serviks tersebut akan diukur dalam sistim skoring dengan menilai 5 sifat fisik. Bila skor 15 menunjukkan lendir serviks berada dalam masa preovulasi. Nilai skor 10–5 berhubungan dengan sekresi lendir serviks yang tidak ramah terhadap spermatozoa. Dan nilai skor <5 menunjukkan lendir serviks tidak dapat ditembus oleh spermatozoa (tabel 2 dan gambar 8).<sup>30,32</sup>

**Tabel 2.** Skor Moghissi (dikutip dari *Reproductive Medicine and Surgery*, 1995).<sup>13</sup>

Variabel	0	1	2	3
Jumlah	0	0,1 ml	0,2 ml	> 0,3 ml
Viskositas	Tebal, kental	Agak kental	Agak mukus	Mukus
Spinbarkeit	< 1 cm	1 – 4 cm	5 – 8 cm	≥ 9 cm
Selularitas	≥ 11 sel / LPB	6–10 sel/LPB	1-5 sel/LPB	Tidak ada sel
Ferning	Tidak ada Kristalisasi	Kristalisasi atipik	Kristalisasi dengan cabang primer dan Sekunder	Kristalisasi dengan cabang tertier dan kuartener.



**Gambar 8.** Perubahan variabel skor Moghissi selama siklus menstruasi (dikutip dari *Basic and Clinical Endocrinology*, 2001).<sup>32</sup>

Ferning terjadi akibat prosese kristalisasi mukus. Proses kristalisasi ini berhubungan dengan konsentrasi sodium klorida. Skor Ferning 4 berhubungan dengan penetrasi sperma yang baik.<sup>33</sup> Dalam sebuah penelitian oleh Kovacs dkk yang meneliti kualitas lendir serviks dihubungkan dengan kemungkinan kehamilan. Nilai tertinggi (skor 4) adalah bila lendir serviks tersebut bening, seperti putih telur yang masih mentah, tampak elastis dan agak berair (*transparent, like raw egg white, stretchy/elastic, and liquid/watery*). Nilai terendah adalah 1 bila terlihat kering, kasar atau hampir tidak terlihat lendir serviks (*dry, rough and nothing seen*). Skor 4 berhubungan dengan keberhasilan kehamilan  $\geq 0,17$ , sementara skor 1  $< 0,13$ .<sup>34</sup> Hubungan antara viskositas lendir serviks dengan kemungkinan kehamilan diteliti oleh Stanford dkk.<sup>35</sup>

Pada penelitian ini hanya dilakukan pemeriksaan lendir serviks berdasarkan skor Moghissi mengingat bahwa pemeriksaan ini secara rutin dikerjakan untuk menilai kualitas lendir serviks. Bila didapatkan servitis maka akan mempengaruhi skor pemeriksaan rheologi karena adanya peningkatan selularitas.<sup>30</sup>

### 2.3 Induksi ovulasi

Induksi ovulasi adalah pemberian obat untuk menimbulkan keadaan hiperstimulasi ovarium yang terkontrol dengan merangsang pembentukan folikel ovarium secara hormonal.<sup>36</sup>

Perkembangan folikel antral yang kecil menjadi siap untuk berovulasi melibatkan konsep FSH *threshold* dan FSH *window*. FSH *threshold* menyatakan bahwa kadar FSH



dalam sirkulasi harus mampu untuk memulai perkembangan folikel antral. Dan FSH *window* menyatakan bahwa durasi sinyal kerja dari FSH tersebut harus singkat karena ovarium yang mensekresi estradiol dan inhibin B harus mampu menurunkan kadar FSH melalui mekanisme umpan balik negatif, sehingga didapatkan 1 folikel dominan yang berovulasi. Seperti telah diterangkan sebelumnya bahwa folikel ovarium sensitif terhadap FSH sehingga tumbuh menjadi besar, dan 1 folikel yang paling besar akan mengalami ovulasi pada keadaan dimana FSH mulai turun. Karena folikel yang paling besar tersebut akan mendapat reseptor LH pada saat ukuran diameternya >13 mm, sehingga kemudian pertumbuhan dan perkembangan folikel yang matur tersebut lebih dibawah kendali LH daripada FSH. Konsep merangsang FSH *threshold* dan memperlebar FSH *window* yang digunakan oleh obat induksi ovulasi dengan cara merangsang sinyal FSH endogen, memberikan FSH eksogen atau kombinasi keduanya.<sup>1</sup>

Macam obat induksi ovulasi adalah :

1. Obat yang dapat meningkatkan FSH endogen. Macamnya yaitu CC dan letrozole.
2. Hormon GnRH yang menyebabkan perangsangan sentral untuk sekresi FSH dan LH dari pituitari.
3. Hormon FSH dan LH eksogen yang merangsang ovarium secara langsung.<sup>36</sup>

Indikasi lain pemberian obat induksi ovulasi adalah infertilitas yang tidak diketahui penyebabnya. Hal ini merupakan terapi empirik, dan bila tidak berhasil dilanjutkan dengan program bayi tabung.<sup>36</sup>

Evaluasi pertama kali sebelum pemberian induksi ovulasi adalah kemungkinan penyebab gangguan ovulasi. Hal ini penting karena berhubungan dengan keberhasilan terapi induksi ovulasi dan pengobatan penyebab yang mendasari sebelum pemberian induksi ovulasi. *Screening* yang utama adalah keadaan hipotiroid (kadar TSH yang tinggi) dan hiperprolaktinemi (adanya galaktore yang didukung dengan hasil pemeriksaan prolaktin yang tinggi). Pada kedua penyakit ini, pengobatan kausatif lebih baik daripada pemberian induksi ovulasi. Bila dari anamnesis didapatkan riwayat operasi pelvis atau infeksi pelvis, kehamilan ektopik, *inflammatory bowel disease* dan endometriosis maka diperlukan pemeriksaan HSG. Indikasi lain pemeriksaan HSG sebelum induksi ovulasi adalah usia > 35 tahun dan bila pemberian induksi ovulasi dilanjutkan dengan pemberian hormon eksogen.<sup>37</sup>

Monitoring keberhasilan ovulasi selama pemberian induksi ovulasi meliputi pemeriksaan TVS dan kadar progesteron. Pemeriksaan lain adalah LH urin, SBB dan biopsi endometrium. Telah ditampilkan pada paragraf sebelumnya mengenai kerugian dan keuntungan pemeriksaan LH urin, SBB dan biopsi endometrium. Juga telah ditampilkan sebelumnya indikator keberhasilan ovulasi berdasarkan pemeriksaan TVS. Pemeriksaan TVS secara serial tidak dianjurkan selama induksi ovulasi, karena hal tersebut tidak berhubungan dengan penambahan informasi ukuran dan jumlah folikel.<sup>37</sup>

### 2.3.1 Clomiphene citrate

Pertama kali obat ini disintesis pada tahun 1956, mulai digunakan pada percobaan klinik tahun 1960 dan mulai disetujui penggunaannya di Amerika Serikat tahun 1967.<sup>38,39</sup>

#### 2.3.1.1 Farmakologi

CC merupakan turunan dari *triphenylethylene* golongan nonsteroid dengan efek agonis dan antagonis estrogen. Pada sebagian besar keadaan, CC mempunyai efek antagonis atau anti estrogen saja dan hanya berefek estrogen lemah terutama saat kadar estrogen endogen sangat rendah. CC terdiri dari 2 campuran stereoisomer yang berbeda yaitu enclomiphene (juga dikenal sebagai trans-clomiphene) dan zuclomiphene (juga dikenal sebagai cis-clomiphene), dimana zuclomiphene berisi 38% dari keseluruhan massa obat. Enclomiphene merupakan isomer yang lebih poten dan berperan dalam aksi induksi ovulasi. Paruh waktu enclomiphene lebih pendek, sehingga kadarnya dalam darah cepat mencapai kadar yang tinggi dan segera turun selama dan setelah terapi. Enclomiphene mempunyai efek antiestrogenik yang lebih poten. Zuclomiphene akan diekskresikan dalam waktu relatif lebih lama, sehingga kadarnya masih didapatkan di dalam darah dalam 1 bulan setelah pemberian dan terus bertambah setelah pemberian CC berulang.<sup>3,37</sup> Sebuah penelitian melaporkan bahwa variasi kadar zuclomiphene yang berbeda-beda dari masing-masing individu bertanggung jawab terhadap respon terapi.<sup>38</sup> CC didegradasi di dalam hepar dan dikeluarkan melalui feses. Kurang lebih 85% diantaranya mengalami eliminasi dalam seminggu tapi sisanya dapat berada di sirkulasi dalam waktu lebih lama.<sup>37</sup>

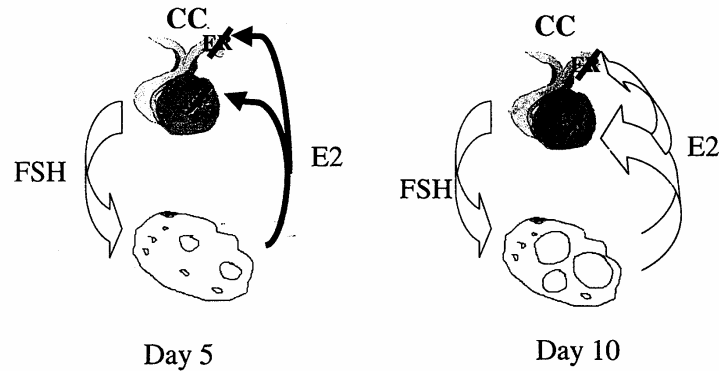
Karena struktur kimianya yang mirip dengan estrogen, CC berikatan dengan reseptor estrogen di nukleus pada seluruh kompartemen. Namun tidak seperti estrogen, CC dapat terikat pada reseptor estrogen dalam waktu yang lama. CC yang terikat pada reseptor estrogen di hipotalamus dapat hipotalamus menangkap sinyal yang salah mengenai kadar estrogen yang beredar di dalam darah, dimana kadar estrogen dipersepsikan lebih rendah daripada kadar sebenarnya, sehingga kemudian merangsang pengeluaran FSH. Dan hasil akhirnya adalah pembentukan folikel matur di ovarium. Kadar estrogen yang tinggi pada fase folikuler akhir akan merangsang lonjakan LH yang dapat menimbulkan ovulasi.<sup>3</sup>

Indikasi pemberian induksi ovulasi CC selain pada infertilitas anovulasi dan *unexplained infertility* juga diberikan pada wanita dengan defisiensi fase luteal. Hal ini disebabkan karena pembentukan corpus luteum > 1 akibat terbentuknya folikel matur yang > 1 pula, sehingga akan menyebabkan peningkatan kadar progesteron.<sup>37,39</sup>

### **2.3.1.2 Pertumbuhan folikel**

Pemberian CC berhubungan dengan pembentukan folikel matur multipel.<sup>37,39</sup> Hal ini diduga disebabkan karena kemampuan CC dalam merangsang hipofisis untuk mengeluarkan FSH dan LH lebih tinggi daripada siklus wanita normal. Kadar FSH ini menyebabkan *recruitment* folikel lebih dari satu.<sup>40</sup> Mekanisme CC merangsang FSH

yang tinggi ditampilkan pada gambar 9.



**Gambar 9.** Pengaruh pemberian CC. Pemberian pada siklus haid hari ke-3 sampai 7 akan menyebabkan hambatan kompetitif reseptor estrogen pada tingkat hipofisis dan hipotalamus. Akibatnya, estrogen yang berperan dalam mekanisme umpan balik negatif di sentral akan terputus dan sekresi FSH pada hipofisis anterior akan meningkat yang akan menyebabkan pertumbuhan folikel multipel. Pada fase folikuler akhir, akibat dari retensi CC pada jaringan yang cukup lama, hambatan kompetitif reseptor estrogen di sentral terus berlangsung. Peningkatan sekresi estradiol dari ovarium tidak cukup untuk menimbulkan mekanisme umpan balik negatif terhadap FSH sehingga terbentuk folikel matur yang multipel (dikutip dari *Fertility and Sterility* 80:2003).<sup>4</sup>

### 2.3.1.3 Pengaruh negatif CC terhadap endometrium dan lendir serviks.

Efek antiestrogen kumulatif yang berpengaruh terhadap endometrium dan lendir serviks menyebabkan rendahnya angka kehamilan pada induksi ovulasi dengan CC. Efek CC terhadap endometrium tersebut makin bertambah besar dengan bertambahnya dosis dan pengulangan siklus atau semakin lamanya durasi pengobatan.<sup>41</sup>

Pengaruh negatif CC terhadap endometrium memberikan kontribusi terbesar terhadap kegagalan kehamilan dan resiko abortus. Berbagai penelitian mengungkapkan pengaruh negatif CC terhadap endometrium pada wanita infertilitas

ovulasi<sup>42</sup>, pada wanita dengan oligoanovulasi<sup>43</sup>, penderita SOPK<sup>44</sup> dan saat dipergunakan bersamaan dengan hMG/hCG<sup>45,46</sup>. Sebuah penelitian menunjukkan pengaruh tersebut sebesar 30%.<sup>47</sup>

Hasil penelitian yang memperkirakan seberapa besar pengaruh CC terhadap penipisan ketebalan endometrium sangat bervariasi. Hal ini disebabkan karena perbedaan *intraobserver* maupun *interobserver*. Sebuah penelitian prospektif melaporkan penipisan tebal endometrium hingga mencapai  $\leq 8$  mm.<sup>46</sup>

Penelitian prospektif oleh Ophsahl dkk melakukan pada wanita infertilitas anovulasi yang mendapat CC 50-150 mg/hari pada hari ke 5-9. Tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam hal ketebalan endometrium dan frekuensi *triple line* antara kelompok yang berhasil mengalami ovulasi dan tidak (setelah pemberian CC). Hasil biopsi endometrium antara kedua kelompok tersebut juga tidak bermakna.<sup>48</sup> Hal ini menunjukkan bahwa pengaruh negatif CC pada endometrium dapat terjadi pada siklus yang berhasil mengalami ovulasi maupun tidak.

Penelitian prospektif oleh Hock dkk melaporkan pengaruh CC terhadap gambaran *non triple line* terjadi pada 50 wanita dari 223 wanita. Angka keberhasilan kehamilan pada wanita *non triple line* sebesar 8 % dan pada wanita dengan *triple line* sebesar 21%.<sup>45</sup> Penelitian prospektif oleh Dickey dkk melaporkan ketebalan endometrium setelah pemberian CC  $> 9$  cm berhubungan dengan keberhasilan kehamilan 12,6%. Ketebalan endometrium 6–8 mm berhubungan dengan angka kehamilan yang rendah, yaitu 6,9%.<sup>46</sup> Penelitian oleh Palomba dkk melaporkan pengaruh negatif CC terhadap ketebalan endometrium dan tekstur endometrium terjadi bersamaan.<sup>44</sup>

Sebuah penelitian oleh Sereepapong dkk melaporkan pengaruh CC terhadap pengurangan densitas kelenjar dan peningkatan vakuolisasi sel.<sup>42</sup> Secara umum, pada hari ke 10-12 setelah ovulasi akan terjadi perubahan predesidua oleh progesteron, dan hal ini tidak terjadi pada induksi ovulasi dengan CC. Efek antiestrogen CC akan menyebabkan tidak terbentuknya reseptor estrogen dan reseptor progesteron. Hipotesis tersebut didukung oleh penelitian bahwa pemberian estradiol eksogen pada fase folikuler akhir dapat menormalkan respon endometrium terhadap progesteron.<sup>43,49,50</sup>

Pengaruh CC untuk memperbaiki fase luteal tidak berhubungan dengan ketebalan endometrium pada fase proliferasi akhir. Hal ini dibuktikan oleh penelitian di Turki yang mendapatkan hasil meskipun ketebalan endometrium rendah namun ekspresi integrin saat *windows implantation* tidak terpengaruh.<sup>51</sup>

Efek negatif yang lain adalah pada lendir serviks yang mempengaruhi penetrasi spermatozoa. Hal ini terjadi pada 15% kasus induksi ovulasi dengan CC.<sup>7,52,53</sup> Banyak penelitian yang mendukung efek negatif CC terhadap lendir serviks.<sup>54</sup> Sebuah penelitian metaanalisis oleh Roumen melaporkan pengaruh CC terhadap lendir serviks berhubungan dengan peningkatan dosis.<sup>55</sup> Pemberian estrogen eksogen tidak dapat memperbaiki pengaruh negatif tersebut<sup>56</sup>. Sebuah penelitian oleh Assad dkk melaporkan korelasi positif antara kadar estrogen yang tinggi pada fase proliferasi akhir dengan kualitas lendir serviks yang buruk.<sup>52</sup>

### 2.3.1.4 Protokol pemberian

CC diberikan secara oral dimulai pada hari ke-3 siklus haid selama 5 hari. Pada pasien amenorrhea, pemberian CC dapat segera dimulai setelah dapat disingkirkan kehamilan. Dosis dimulai dengan pemberian awal 50 mg per hari selama 5 hari dan dapat ditingkatkan 50 mg setiap siklus sampai tercapai ovulasi.<sup>3,37</sup> Dosis maksimal 150–200 mg, namun sebenarnya hal tersebut tidak disetujui oleh *Food and drug administration*, meskipun ada penelitian yang berhasil mencapai ovulasi pada dosis tersebut (150 mg, 12%; 200 mg, 7%, 250 mg 5%). Sehingga disimpulkan cukup aman pemberian dosis maksimal 150 mg.<sup>1</sup> Dosis CC dimulai dengan 50 mg/hari dan kemudian dinaikkan bila belum terjadi ovulasi.<sup>3</sup> Pemberian pada fase proliferasi awal dan dosis 50 mg/hari berhubungan dengan efek antiestrogen CC yang rendah.<sup>41</sup>

### 2.3.1.5 Angka keberhasilan

CC dapat menginduksi ovulasi pada 80% pengguna obat.<sup>37</sup> Kompilasi keseluruhan keberhasilan induksi ovulasi CC mendapatkan angka keberhasilan ovulasi 73% dan kehamilan 36%.<sup>3</sup> Angka keberhasilan kehamilan yang rendah tersebut disebabkan karena akibat antagonis CC (khususnya pada lapisan endometrium dan lendir serviks) sehingga mempengaruhi implantasi seperti yang telah ditampilkan sebelumnya. Rendahnya angka kehamilan juga disebabkan karena CC akan menyebabkan peningkatan LH prematur, terutama pada penderita SOPK.<sup>50</sup>

Pada satu penelitian dengan jumlah 994 wanita pemakai CC, didapatkan angka kehamilan klinis 5,5% dan angka kehamilan ganda 22% (12 dari 55 kehamilan).<sup>4</sup>



Angka abortus didapatkan 20% pada sebuah penelitian. Angka ini sedikit lebih tinggi bila dibandingkan pada angka abortus pada kehamilan normal, yaitu 15–20%. Meski masih banyak perdebatan mengenai hal tersebut, namun hal tersebut diduga karena konsentrasi LH yang tinggi pada pertengahan siklus. Sebuah penelitian menunjukkan kadar LH lebih tinggi pada abortus dengan induksi ovulasi CC dibandingkan pada kehamilan normal. Sehingga kemudian disimpulkan bahwa kadar LH yang sangat tinggi akan menyebabkan pematangan folikel prematur dan folikel sukar untuk ditembus oleh spermatozoa dan jika berhasil dibuahi akan menyebabkan mudah mengalami abortus.<sup>57</sup>

Pemberian CC dapat diberikan selama 6 siklus. Bila masih belum berhasil hamil, diperlukan pemeriksaan lain untuk mencari penyebab infertilitas atau merubah strategi pengobatan untuk merangsang induksi ovulasi.<sup>39</sup> Variabilitas individual yang tinggi dapat mempengaruhi pengaruh negatif CC. Terutama berhubungan dengan variasi jumlah reseptor estrogen dan farmakokinetik CC. Adanya kenyataan yang menunjukkan angka kehamilan yang tinggi pada penderita SOPK selama induksi ovulasi dengan CC menunjukkan sedikitnya pengaruh antiestrogenik perifer pada penderita SOPK.<sup>44</sup>

#### **2.3.1.6 Efek samping**

Yang paling sering dikeluhkan adalah wajah terasa terbakar, perubahan *mood* atau perasaan, nyeri payudara, nyeri pelvik ringan dan mual. Gangguan penglihatan terjadi

pada 2% pengguna obat dan bersifat reversibel. Jarang terjadi komplikasi serius. Efek samping ini biasanya tidak memerlukan pengobatan.<sup>37</sup>

### **2.3.2 Letrozole**

Letrozole merupakan golongan aromatase inhibitor generasi ke-3 non steroid.<sup>4</sup> Obat ini pertama kali diperkenalkan sebagai pengobatan untuk kanker payudara pada tahun 1997. Kemudian pada tahun 2001 FDA menyetujui penggunaan letrozole sebagai terapi lini pertama keganasan payudara pada wanita pascamenopause.<sup>58</sup> Aromatase dapat ditemukan di ovarium, otak, jaringan lemak, otot, hati, payudara dan tumor ganas payudara. Sumber utama aromatase pada wanita premenopause adalah ovarium dan pada wanita pasca menopause adalah jaringan lemak.<sup>59,60</sup>

Beberapa penelitian menyatakan penggunaan letrozole sebagai induksi ovulasi tunggal ataupun dikombinasikan dengan FSH eksogen. Dapat diberikan pada wanita infertil dengan oligoanovulasi kronik ataupun ovulasi spontan.<sup>2,61-70</sup>

#### **2.3.2.1 Farmakologi**

Cara kerja letrozole adalah dengan menghambat enzim aromatase secara kompetitif dengan mengikat heme pada sitokrom P450.<sup>58</sup> Letrozole cepat diabsorpsi di dalam sistem pencernaan dan absorpsinya tidak dipengaruhi oleh makanan. Letrozole mengalami proses metabolisme di hati. Metabolit utama letrozole, yakni 4,4' *methanol bisbenzonitril* sudah tidak memiliki efek biologik terhadap aktivitas enzim aromatase. Sehingga diekskresikan melalui urin dalam bentuk glukoronida. Masa paruh letrozole adalah 48–96 jam dan supresi estrogen maksimal akan dijumpai

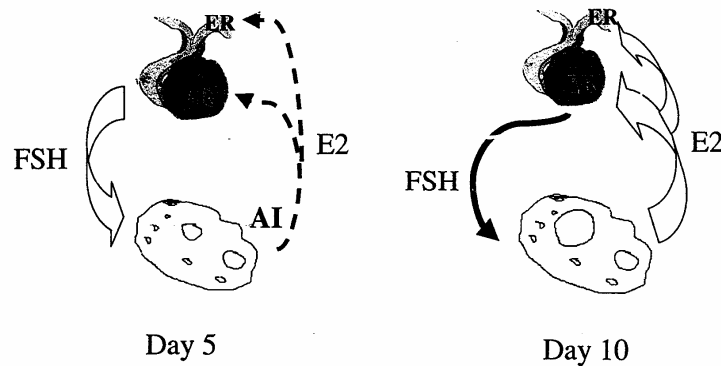
dalam 48–72 jam. Kadar letrozole dibawah terapi akan dijumpai setelah 3–4 kali waktu paruh (6–8 hari pemakaian obat terakhir) dan tidak akan ditemukan dalam darah lagi setelah 10 hari pemberian obat terakhir.<sup>4</sup>

#### **2.3.2.2 Pertumbuhan folikel**

Letrozole bekerja sebagai induksi ovulasi pada tingkat perifer maupun sentral. Di tingkat perifer letrozole berpengaruh pada ovarium dengan menghambat perubahan androgen menjadi estrogen. Akumulasi androgen akan meningkatkan sensitifitas folikel terhadap FSH melalui mekanisme langsung atau melalui mediator IGF (*insulin like growth factor*). Di tingkat sentral inhibisi estrogen tersebut akan menyebabkan mekanisme umpan balik negatif terhadap aksis hipotalamus hipofisis yang akan menyebabkan peningkatan kadar FSH yang dibutuhkan dalam perkembangan folikel.<sup>2</sup>

Peran letrozole mulai menurun pada fase proliferasi akhir (gambar 10). Seiring dengan hal itu konsentrasi estrogen mulai mengalami peningkatan kembali pada hari ke-10. Hal ini disebabkan karena aromatase inhibitor tidak menimbulkan hambatan kompetitif reseptor estrogen. Peningkatan estrogen akan menyebabkan mekanisme umpan balik negatif yang akan menurunkan pulsasi FSH. Penurunan FSH akan menyebabkan atresia folikel non matur. Sehingga sebagian besar induksi ovulasi

dengan letrozole akan menghasilkan 1 folikel matur (gambar 10).<sup>4,5</sup>



**Gambar 10.** Pengaruh pemberian letrozole. Pemberian pada hari ke-3 sampai 7 siklus haid akan menyebabkan penekanan sekresi estradiol sehingga mengurangi mekanisme umpan balik negatif pada hipofisis dan hipotalamus. Peningkatan sekresi FSH dari hipofisis anterior akan merangsang pertumbuhan folikel multipel. Pada fase folikuler akhir, pengaruh aromatase inhibitor ini akan berkurang sehingga akan terjadi peningkatan kadar estradiol sebagai akibat dari pertumbuhan folikel. Karena aromatase inhibitor tidak mempengaruhi reseptor estrogen di sentral maka akibat dari peningkatan kadar estradiol ini akan memberikan umpan balik negatif sehingga kadar FSH akan menurun. Penurunan FSH tersebut akan menyebabkan atresia folikel non matur (dikutip dari *Fertility and Sterility* 80:2003).<sup>4</sup>

Sebuah penelitian menyatakan bahwa letrozole dapat memperlambat LH *surge* karena produksi estrogen untuk setiap folikel matur kurang lebih 50% bila dibandingkan dengan CC. Seperti telah disinggung sebelumnya, LH *surge* dirangsang oleh peningkatan estradiol akibat mekanisme umpan balik positif pada aksis hipotalamus hipofisis. Pada satu penelitian diketahui bahwa wanita yang terjadi LH *surge* pada kelompok letrozole-FSH mempunyai kadar estradiol per 1 folikel matang (600 pmol/L) lebih tinggi dari pada yang tidak mengalami LH *surge* (460 mol/L). Kadar ini lebih rendah daripada yang diamati pada kelompok CC-FSH dan FSH (1193 dan 1514 pmol/L). Sehingga disimpulkan bahwa kadar LH dan estradiol lebih

faali pada induksi ovulasi dengan letrozole dibandingkan dengan CC.<sup>2</sup> Ditambahkan pula pada penelitian tersebut bahwa letrozole juga menurunkan protein penghambat LH *surge* intrafolikel.<sup>1</sup> Sehingga pemberian letrozole dapat mengantisipasi atau mencegah munculnya luteinisasi dini yang sering timbul pada pemberian CC akibat peningkatan tajam kadar estrogen.<sup>5</sup>

### **2.3.2.3 Pengaruh letrozole pada endometrium dan lendir serviks**

Letrozole tidak menyebabkan hambatan kompetitif reseptor estrogen di endometrium sehingga tidak akan terjadi penipisan endometrium yang dapat mempengaruhi implantasi embrio. Selain itu juga tidak terjadi hambatan kompetitif reseptor estrogen di serviks sehingga tidak mempengaruhi penetrasi spermatozoa.<sup>3,4</sup> Masa paruh letrozole yang singkat dan adanya penurunan konsentrasi letrozole dibawah tingkat terapeutik pada hari ke 6-8 siklus haid akan menyebabkan pemulihan fungsional endometrium sehingga mampu berespon terhadap peningkatan kadar estrogen pada fase folikuler akhir dan sebelum proses implantasi embrio.<sup>4,5</sup>

Letrozole akan menyebabkan supresi estrogen pada sirkulasi dan jaringan perifer. Hal tersebut dapat menyebabkan upregulasi reseptor estrogen di endometrium. Kadar estrogen yang rendah pada awal pemberian letrozole dapat menyebabkan degradasi reseptor estrogen di endometrium. Sensitivitas reseptor estrogen akan terjadi seiring dengan peningkatan estrogen pada fase folikuler akhir. Pengaruh estrogen ini dapat menyebabkan peningkatan proliferasi epitel endometrium dan stroma serta meningkatkan aliran darah pada uterus dan endometrium. Hal itu tetap terjadi

meskipun kadar estrogen pada induksi ovulasi dengan letrozole lebih rendah bila dibandingkan dengan ovulasi normal.<sup>59</sup>

Sebuah penelitian oleh Cortinez dkk pada 8 wanita yang mendapat letrozole dan dilakukan analisis hormonal dan morfologi endometrium serta dibandingkan dengan siklus ovulasi normal. Hasil penelitian yaitu adanya peningkatan hormon LH, androgen dan testosteron pada fase folikuler dan kadar estradiol cenderung rendah. Kadar progesteron juga meningkat pada fase luteal. Perubahan rasio estradiol dan progesteron pada fase luteal diduga mempengaruhi pematangan dan peningkatan reseptivitas endometrium pada masa implantasi.<sup>71</sup> Seorang peneliti menemukan bahwa pada kelompok wanita infertil ditemukan kadar aromatase P450 yang tinggi pada endometrium dan ini berhubungan dengan hasil bayi tabung yang jelek.<sup>72</sup> Sehingga letrozole diharapkan dapat memperbaiki hal tersebut.<sup>3</sup>

### **2.3.2.3 Protokol pemberian**

Dosis pemberian letrozole adalah 2,5 mg perhari mulai hari ke-3 siklus haid selama 5 hari.<sup>5,59</sup> Peneliti lain melaporkan pemberian dosis 5 mg per hari pada hari ke 3–7 siklus haid.<sup>73</sup> Dosis 2,5 mg per hari mampu menghambat produksi estrogen, bahkan dengan dosis yang lebih tinggi (5 mg per hari) akan terjadi hambatan yang lebih kuat dan hal ini akan menyebabkan makin melebarnya jendela FSH (*FSH window*). Letrozole dapat juga diberikan pada fase folikuler awal. Hal ini dimaksudkan agar kadar obat dalam darah menjadi rendah atau hampir tidak ditemukan lagi pada fase peri ovulasi dan fase luteal.<sup>74</sup>

Sebenarnya masih diperlukan penelitian lebih lanjut kapan waktu yang tepat pemberian letrozole. Bila diberikan pada masa awal proliferasi maka kerja letrozole dimulai pada saat sinyal FSH diperlukan pada perkembangan folikel. Tapi bila letrozole digunakan untuk mengurangi kadar estradiol intrafolikel, meningkatkan androgen intrafolikel dan memperkuat sensitifitas reseptor FSH, maka seharusnya diberikan sebelum folikel terpapar FSH.<sup>1</sup> Sehingga kemudian ada satu kepustakaan yang menyebutkan letrozole dapat diberikan baik pada fase transisi luteal-proliferasi maupun pada awal proliferasi. Makin awal kita memberikan, akan semakin memperkuat ekspresi reseptor FSH intrafolikel (akumulasi androgen) yang membuat aktifitas pulsasi FSH terhadap folikel sangat sensitif.<sup>5</sup> Namun, jangan memberikan letrozole lebih dari hari ke-7 siklus menstruasi karena akan mengganggu sekresi estradiol yang selanjutnya dapat mengganggu maturasi oosit, kualitas oosit dan endometrium.<sup>1</sup>

Sebuah penelitian menyebutkan bahwa jumlah folikel matur akan bertambah jika dosis letrozole yang digunakan 5 mg tanpa menimbulkan pengaruh negatif pada lapisan endometrium. Namun, penelitian lain menyebutkan akan terjadi gangguan pada lapisan endometrium. Hal ini disebabkan karena kadar terapeutik letrozole masih berada dalam darah ketika memasuki fase proliferasi akhir, sehingga kadar estrogen yang tetap rendah menyebabkan endometrium tipis.<sup>73</sup> Sementara itu, penelitian lain yang membandingkan pemberian dosis letrozole 2,5 mg dan 5 mg tidak ditemukan perbedaan yang bermakna dalam angka kehamilan. Tapi pernyataan tersebut masih memerlukan penelitian prospektif yang melibatkan sampel yang lebih besar.<sup>75</sup>

Ada satu penelitian yang menggunakan dosis tunggal letrozole (7,5 mg/hari) dengan hasil bahwa tidak ada perbedaan bermakna dalam hal jumlah pematangan folikel antara dosis tunggal 7,5 mg letrozole pada hari ke-3 dengan 2,5 mg / hari selama 5 hari.<sup>75</sup> Namun, dosis 7,5 mg/hari akan memberikan ketebalan endometrium yang lebih rendah daripada CC.<sup>76</sup>

#### **2.3.2.4 Penelitian – penelitian klinik**

Pertama kali penelitian mengenai letrozole dilakukan oleh Mitwally dengan metode prospektif. Letrozole 2,5 mg diberikan pada 12 wanita SOPK dan 10 wanita dengan riwayat gagal mencapai ovulasi dan gagal hamil akibat endometrium yang tipis setelah pemberian CC. Ketebalan endometrium 0,8 cm dan rata-rata ukuran folikel 2,3 cm. Bila dibandingkan dengan pemberian CC sebelumnya, ketebalan endometrium hanya  $\leq 0,5$  cm dan rata-rata ukuran folikel 2,5 cm.<sup>61</sup>

Peneliti yang sama juga melakukan penelitian prospektif observasional pada 12 wanita infertilitas yang tidak diketahui penyebabnya dan telah mendapat gonadotropin dalam program inseminasi buatan sebelumnya. Letrozole 2,5 mg/hari diberikan pada siklus haid hari ke-3 sampai 7, FSH 50–225 IU/hari pada siklus haid hari ke-5 sampai 7 dan hCG 10.000 IU diberikan pada saat folikel dominan  $\geq 2$  cm. Kesimpulannya, letrozole dapat meningkatkan respon folikel terhadap FSH, dibuktikan dengan penggunaan dosis FSH yang lebih rendah dan jumlah folikel matur yang lebih banyak. Angka kehamilan mencapai 21% selama pemberian 3 siklus.<sup>62</sup>



Sebuah penelitian oleh Mitwally dkk pada 167 wanita, didapatkan angka kehamilan klinis 13,8% dan hanya 1 orang dengan kehamilan ganda dari 23 kehamilan (4,3%).<sup>4,64</sup> Penelitian lain pada 423 wanita yang dilakukan induksi ovulasi dengan CC dan 167 wanita dengan induksi letrozole, didapatkan angka kehamilan kelompok letrozole 2 kali lipat bila dibandingkan kelompok CC. Angka kehamilan multipel dan abortus lebih rendah pada kelompok letrozole.<sup>76</sup> Hasil yang serupa dinyatakan oleh seorang peneliti dengan kelompok perlakuan yang sama pada *intrauterine insemination* (IUI) menunjukkan bahwa pada kelompok letrozole akan didapatkan folikulogenesis yang lebih sedikit dan kadar estradiol yang lebih rendah.<sup>75</sup> Penelitian penggunaan letrozole pada wanita yang gagal mengalami ovulasi setelah pemberian CC atau mengalami ovulasi namun ketebalan endometrium sangat tipis, didapatkan angka ovulasi 77% dan angka kehamilan 33%.<sup>76</sup>

Penelitian oleh Goswami dengan metode penelitian uji klinik acak dilakukan pada 38 wanita dengan riwayat respon jelek terhadap pemberian gonadotropin sebelumnya. Sebanyak 13 wanita mendapat letrozole-FSH dan 25 wanita mendapat GnRH-FSH. Tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam hal jumlah folikel dan ketebalan endometrium antara kedua kelompok. Dosis pemberian FSH lebih rendah pada kelompok letrozole – FSH. Namun, tidak didapatkan perbedaan angka keberhasilan kehamilan. Sehingga disimpulkan bahwa letrozole dapat digunakan pada wanita yang sebelumnya mempunyai respon buruk terhadap gonadotropin dan biaya yang dikeluarkan oleh penderita lebih rendah.<sup>66</sup>

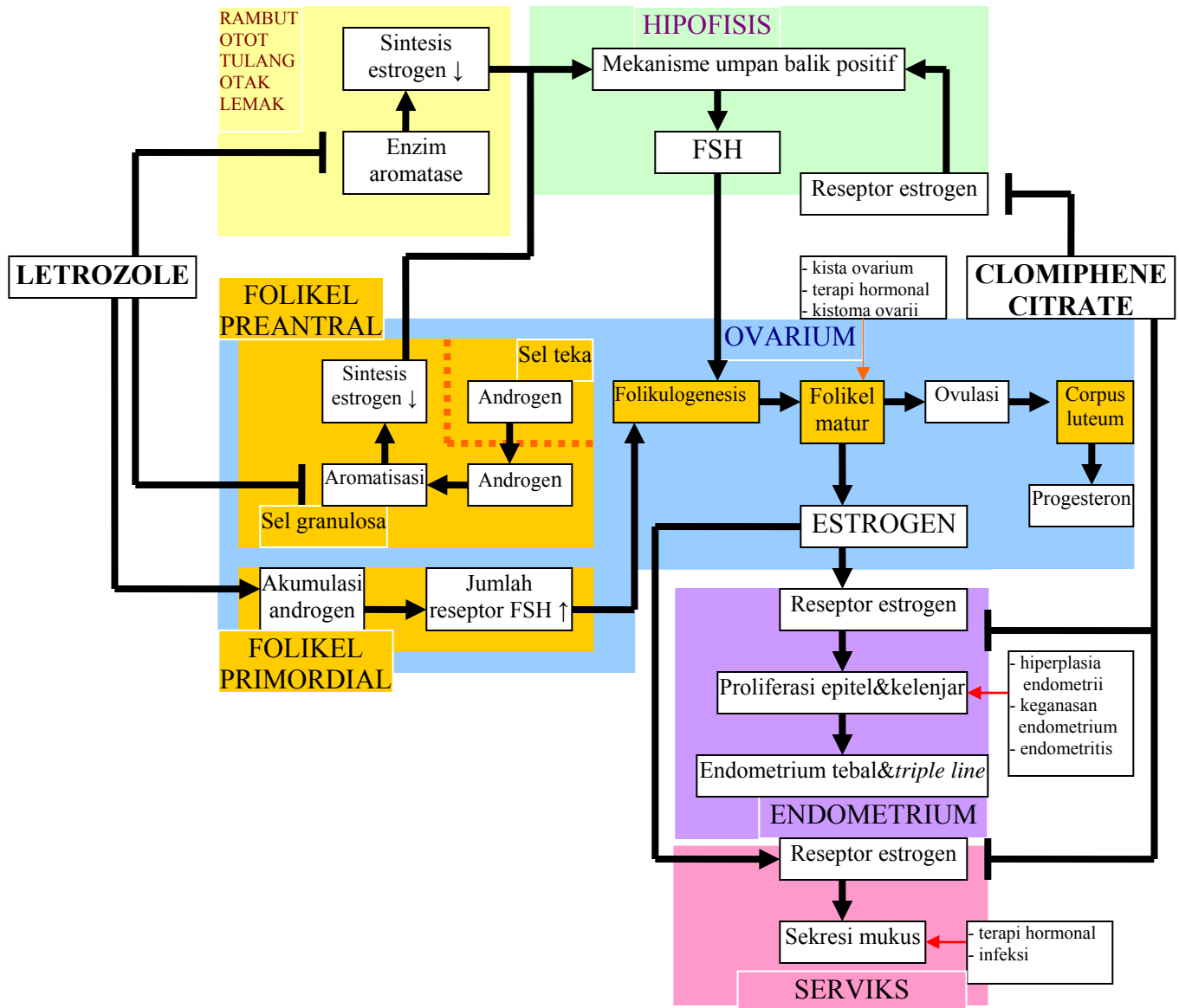
Hasil yang cukup berbeda didapatkan pada penelitian oleh Healey dkk pada 205 wanita yang terbagi menjadi kelompok letrozole dan kelompok superovulasi letrozole dengan gonadotropin. Bahwa pemberian letrozole dengan gonadotropin akan menurunkan kebutuhan gonadotropin, meningkatkan jumlah folikel dan menurunkan ketebalan endometrium tanpa ditemukan pengaruh negatif pada angka keberhasilan kehamilan. Namun peneliti juga mengemukakan kelemahan penelitian yaitu metode retrospektif, pemakaian gonadotropin yang lebih awal dan pemakaian dosis letrozole 5 mg yang diduga dapat mempengaruhi ketebalan endometrium.<sup>63</sup>

Keamanan penggunaan CC dan letrozole sudah terbukti dalam sebuah penelitian oleh Tulandi dkk. Penelitian ini melibatkan 911 bayi yang lahir setelah induksi ovulasi dengan CC atau letrozole. Tidak ada perbedaan bermakna dalam hal kelainan kongenital janin pada kedua kelompok.<sup>77</sup>

#### **2.3.2.5 Efek samping**

Pemakaian letrozole sebagai obat induksi ovulasi tidak menunjukkan efek samping yang mengkhawatirkan. Hal ini dimungkinkan karena pemakaian letrozole yang singkat (5 hari) dan masa paruh yang singkat. Gejala yang sering muncul adalah nyeri tulang, rasa terbakar, mual, nyeri sendi, konstipasi, nyeri dada, botak dan nyeri payudara. Tidak ditemukan adanya keluhan lemah dan nyeri kepala seperti pada pemakaian CC.<sup>5</sup>

## 2.4 Patofisiologi



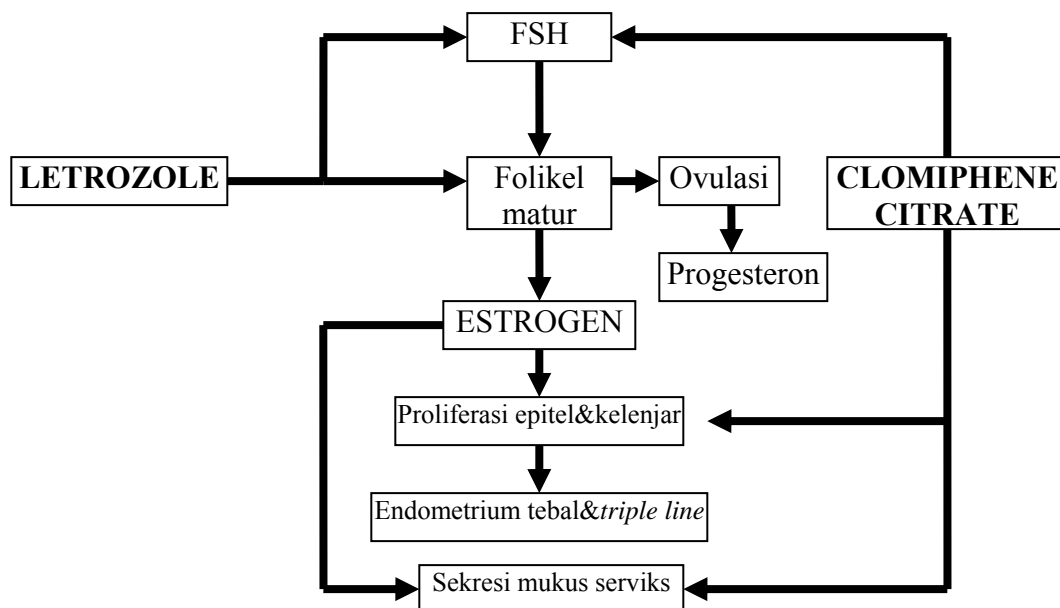
### Keterangan :

- Memacu
- ⊥ Menghambat
- Mempengaruhi

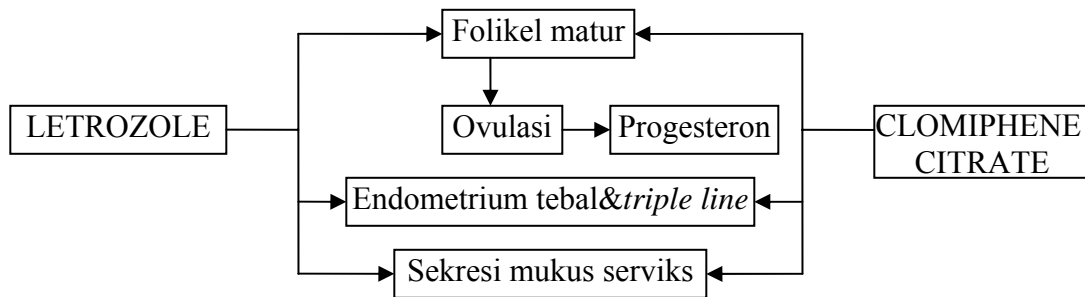
## BAB 3

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka teori



### 3.2 Kerangka Konsep



### 3.3 Hipotesis

1. Jumlah folikel matur pada kelompok letrozole lebih sedikit bila dibandingkan kelompok CC.
2. Kualitas endometrium pada kelompok letrozole lebih baik bila dibandingkan kelompok CC.
3. Kualitas lendir serviks pada kelompok letrozole lebih baik bila dibandingkan dengan induksi ovulasi dengan CC.
4. Tidak terdapat perbedaan keberhasilan ovulasi antara kelompok letrozole dan CC.

## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Ruang lingkup penelitian**

Penelitian ini dilakukan dalam ruang lingkup Obstetri dan Ginekologi, sub bagian Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi Manusia.

#### **4.2 Tempat dan waktu penelitian**

Penelitian dilakukan di unit rawat jalan Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi Manusia (FER) Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Kariadi – Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (FK UNDIP) Semarang mulai 1 September 2007 sampai 31 Januari 2008.

#### **4.3 Jenis dan rancangan Penelitian**

Metode penelitian ini adalah uji klinik acak terkontrol buta berganda (*randomized controlled double blind trial*) dengan desain paralel tanpa *matching*.

#### **4.4 Populasi dan sampel**

##### **4.4.1 Populasi target**

Populasi target adalah wanita infertil dengan siklus haid tidak teratur.

#### **4.4.2 Populasi terjangkau**

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah wanita infertil dengan siklus haid tidak teratur yang datang mencari pengobatan di unit rawat jalan FER RSUP Dr. Kariadi di Semarang pada rentang waktu 1 September 2007 sampai 31 Januari 2008

#### **4.4.3 Sampel penelitian**

Subyek penelitian adalah semua wanita infertil dengan siklus menstruasi yang tidak teratur yang memenuhi ketentuan sebagai berikut :

##### **4.4.3.1 Kriteria inklusi :**

- umur 17 – 38 tahun
- Indeks massa tubuh (IMT)  $\leq 30$
- setuju untuk mengikuti penelitian

##### **4.4.3.2 Kriteria eksklusi :**

- sedang mendapatkan terapi hormonal, seperti progesteron, estrogen, androgen dan bromokriptin.
- pada TVS hari ke-3 siklus haid didapatkan massa pada ovarium yang berukuran  $\geq 18$  mm.
- hiperplasia endometrium, yaitu bila terdapat keluhan menometroragi dan ketebalan endometrium  $\geq 14$  mm pada pemeriksaan TVS sebelum pemberian obat induksi ovulasi.

- servitisitis, yaitu bila terdapat keluhan fluor, portio serviks uteri yang tampak erosi dan didukung oleh hasil pemeriksaan bakteriologi yang menunjukkan adanya infeksi.
- riwayat penyakit hepar, ginjal dan DM yaitu bila dari anamnesis pernah atau menunjukkan kemungkinan sedang menderita penyakit hepar, ginjal dan DM dan didukung dengan pemeriksaan laboratorium yang abnormal.
- galaktore, yaitu pengeluaran air susu padahal sedang tidak menyusui.
- hipertiroid, yaitu bila didapatkan pembesaran tiroid dan didukung pemeriksaan T3 dan T4 yang abnormal.
- hipotiroid, yaitu bila dari anamnesis pemeriksaan dahulu pernah menderita penyakit tersebut atau gejala dan tanda klinik keadaan hipotiroid dan didukung dengan pemeriksaan TSH.
- tumor payudara, yaitu bila didapatkan pembesaran payudara baik jinak maupun ganas.
- sumbatan tuba fallopii, yaitu hasil pemeriksaan HSG menunjukkan tuba tidak paten.

#### **4.4.4 Cara pengambilan sampel**

Seluruh sampel yang memenuhi kriteria subyek penelitian akan diikutsertakan pada penelitian ini (*consecutive sampling*). Pasien dikelompokkan menjadi kelompok CC (kelompok yang mendapat clomiphene citrate) sebagai kontrol dan kelompok



letrozole (kelompok yang mendapat letrozole) secara acak dengan randomisasi blok. Baik peneliti maupun subyek tidak mengetahui jenis obat yang diberikan.

#### 4.4.5 Besar sampel

Untuk menguji hipotesis dengan kekuatan (*power*) statistik  $(1-\beta)$  80 % dengan tingkat kemaknaan ( $\alpha$ ) 0,05 untuk membedakan rerata dua kelompok mengenai :

- jumlah folikel matur sebesar 1<sup>9</sup>
- ketebalan endometrium sebesar 1,7<sup>9</sup>

Belum ada penelitian yang meneliti perbedaan skor Moghissi. Berdasarkan 2 hal tersebut maka dengan menggunakan rumus :

$$n1 = n2 = 2 \left( \frac{(z\alpha - z\beta)SD}{x1 - x2} \right)^2$$

Keterangan :

SD = simpang baku

$x1 - x2$  = perbedaan klinis dua populasi

$z\alpha = 1,96$

$z\beta = -0,842$

Didapatkan besar sampel berdasarkan butir

a. sebanyak  $n1 = n2 = 18,99$

b. sebanyak  $n1 = n2 = 19,63$

Berdasarkan beberapa perhitungan tersebut diatas maka jumlah sampel  $n1 = n2 = 19,63$ , dibulatkan menjadi 20 pada kelompok letrozole dan 20 pada kelompok CC.

#### 4.4.6 Cara randomisasi

Subyek penelitian sebanyak 40 orang dibagi dalam dua kelompok yaitu kelompok letrozole dan CC. Karena kedatangan subyek tidak dalam waktu yang bersamaan maka dilakukan randomisasi blok dengan tujuan membuat tiap kelompok mempunyai jumlah subyek yang sebanding pada setiap saat. Cara melakukan randomisasi sebagai berikut :

- Menyusun blok. Satu blok terdiri dari 4 subyek sehingga terdapat 6 kombinasi blok yang masing – masing blok terdiri dari 4 orang yang terbagi dalam 2 orang pada kelompok A dan 2 orang pada kelompok B.
- Menyusun sekuens blok dengan tabel angka random. Dengan mata tertutup, peneliti memberi tanda dengan pinsil pada tabel angka random. Angka yang dipilih adalah single dengan menghilangkan angka diluar angka 1 sampai 6.
- Masing – masing abjad dalam urutan sekuens dimasukkan dalam amplop tertutup satu persatu, sehingga didapatkan 40 buah amplop yang telah diberi nomer 1 – 40 pada sampulnya. Keseluruhan amplop tertutup tersebut diberikan kepada salah seorang diluar peneliti, yang ditugasi untuk pemilihan macam obat berdasarkan tulisan abjad A atau B yang ada di dalam amplop tertutup tersebut.

#### 4.4.7 Cara *blinding*

Baik peneliti maupun subyek tidak mengetahui jenis obat yang diberikan. Karena obat telah dihaluskan dan dimasukkan dalam kapsul *salut enterik* dengan warna yang sama.

#### 4.5 Variabel penelitian

Variabel bebas adalah obat induksi ovulasi letrozole dan CC .

Variabel tergantung adalah jumlah folikel matur, kualitas endometrium, kualitas lendir serviks dan keberhasilan ovulasi.

Faktor - faktor yang diperkirakan sebagai variabel pengganggu telah dimasukkan dalam kriteria eksklusi.

#### 4.6 Definisi operasional

##### - Siklus haid tidak teratur

Pola menstruasi oligomenore dan amenore. Oligomenore adalah siklus haid dengan interval  $> 35$  hari. Amenore adalah tidak terjadi menstruasi selama tiga bulan berturut – turut.

##### - Letrozole :

Diberikan dengan dosis 2,5 mg/hari pada siklus haid hari ke 3-7. Merek obat yang diberikan adalah femara.

Skala nominal.

##### - Clomiphene citrate :

Diberikan dengan dosis 50 mg/hari pada siklus haid hari ke3-7. Merek obat yang diberikan adalah clomifil.

Skala nominal.

##### - Folikel matur :

Yaitu diameter folikel yang berukuran  $\geq 18$  mm.

Dibedakan menjadi folikel tunggal bila ditemukan 1 folikel matur dan folikel multipel bila ditemukan  $> 1$  folikel matur.

Skala nominal.

- **Ketebalan endometrium:**

Yaitu ketebalan endometrium yang didapatkan bersamaan dengan ditemukannya folikel matur. Dinyatakan dalam mm.

Skala interval.

- **Tekstur endometrium :**

Yaitu gambaran endometrium yang didapatkan bersamaan dengan pengukuran ketebalan endometrium. Dibedakan menjadi gambaran *triple line* dan *non triple line*.

Skala nominal.

- **Kualitas endometrium :**

Penilaian kualitas endometrium dilakukan dengan menilai ketebalan dan tekstur endometrium. Dibedakan menjadi kualitas baik dan tidak baik. Kualitas baik bila ketebalan endometrium  $\geq 6$  mm dan *triple line*. Kualitas tidak baik bila ditemukan ketebalan endometrium  $< 6$  mm dan atau *non triple line*.

Skala nominal.

- **Skor Moghissi :**

Skor Moghissi didapatkan dari penjumlahan nilai variabel viskositas, spinbarkeit, jumlah, fering dan selularitas seperti yang tercantum pada tabel 2.

Skala ordinal.

- **Kualitas lendir serviks :**

Penilaian kualitas lendir serviks berdasarkan skor Moghissi. Kualitas lendir serviks baik bila skor Moghissi  $\geq 10$  dan tidak baik bila skor Moghissi  $< 10$ .

Skala nominal.

- **Keberhasilan ovulasi :**

Bila kadar progesteron serum  $\geq 3$  ng/dl.

Skala nominal.

#### **4.7 Bahan dan cara kerja**

##### **4.7.1 Alat – alat yang digunakan**

Alat yang digunakan adalah sebagai berikut :

- USG Aloka SSD 680 EX 3,5 MHZ.
- S spuit tuberkulin, gelas obyek dan mikroskop untuk pemeriksaan skor Moghissi.
- S spuit 3 cc untuk mengambil darah vena.

##### **4.7.2 Cara kerja**

Penelitian ini dilakukan dengan urutan cara sebagai berikut :

- Subyek yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan mengenai penelitian yang akan dilakukan dan menandatangani surat persetujuan untuk mengikuti penelitian. (Lembar informasi dan penjelasan dan lembar persetujuan mengikuti penelitian dapat dilihat pada lampiran).
- Data–data mengenai penderita diambil sesuai dengan variabel yang diperlukan. (Lembar pemeriksaan dapat dilihat pada lampiran)

- Sebelum diberi perlakuan, seluruh wanita dilakukan pemeriksaan TVS pada hari ke-3 untuk menilai folikel ovarium dan endometrium. Bila pada hari ke-3 didapatkan folikel ataupun massa di ovarium yang mempunyai ukuran diameter  $\geq$  1,8 mm maka subyek dilakukan eksklusi.
- Pada hari ke-3 itu juga penderita diberikan kapsul yang berisi obat sebagai perlakuan.
- Setelah diberi perlakuan, pada hari ke-12 dilakukan pemeriksaan TVS untuk menilai jumlah folikel matur, ketebalan endometrium, gambaran *triple line* dan dilakukan pemeriksaan lendir serviks dengan skor Moghissi.
- Pemeriksaan TVS dilakukan di unit rawat jalan USG dan pemeriksaan skor Moghissi dilakukan di unit rawat jalan FER di SMF Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Kariadi Semarang. Pemeriksaan ini dilakukan oleh satu orang pemeriksa.
- Pengukuran diameter folikel dilakukan dengan mengukur diameter folikel terbesar. Gambaran folikel yang didapatkan harus bulat dan rata (tidak oval). Pengukuran folikel dilakukan pada dinding folikel permukaan dalam yang terbesar. Pengukuran dilakukan 3 kali kemudian diambil nilai rata-ratanya dan dinyatakan dalam satuan mm. Bila dari pemeriksaan TVS belum didapatkan gambaran folikel matur maka pemeriksaan TVS dilanjutkan setiap 2 hari sekali sampai didapatkan folikel matur atau sampai hari ke-18 siklus haid.
- Pengukuran ketebalan endometrium dilakukan dengan terlebih dahulu menemukan garis endometrium yang terletak pada sumbu longitudinal di daerah

fundus. Bila garis endometrium pada fundus telah didapatkan, kemudian transduser digerakkan sehingga garis endometrium terlihat sampai kanalis servikalis. Hal tersebut dimaksudkan agar pengukuran ketebalan endometrium dilakukan tepat di tengah endometrium (*center of endometrium*). Pengukuran dilakukan pada tebal maksimal pada daerah fundus. Pengukuran dimulai dari permukaan terluar garis hiperekoik antara endometrium dan miometrium sampai dengan sisi yang lain. Pengukuran dilakukan 3 kali kemudian diambil nilai rata-ratanya dan dinyatakan dalam mm.

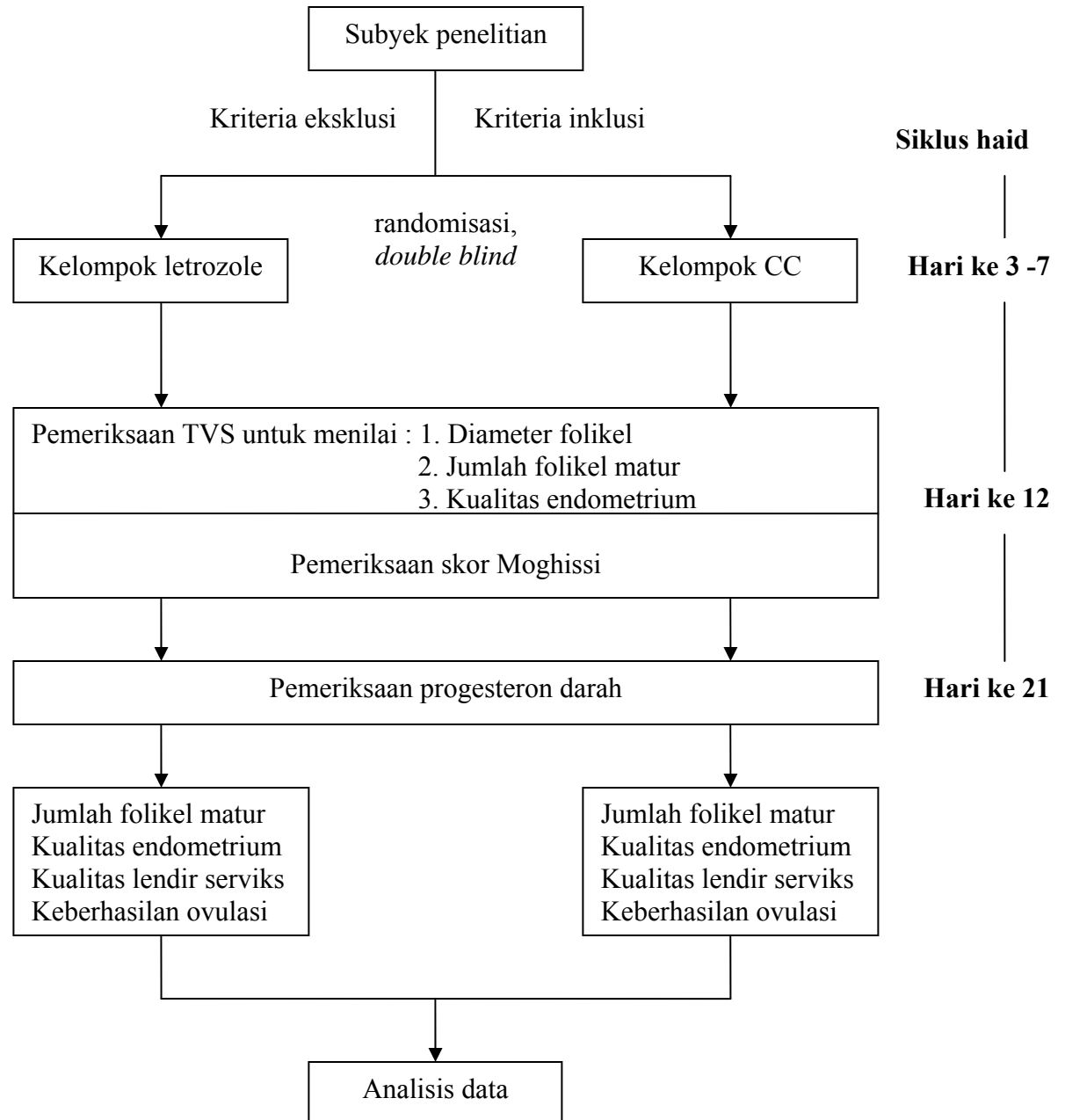
- Penilaian tekstur endometrium dilakukan pada sumbu longitudinal yang serupa dengan pemeriksaan TVS untuk menilai ketebalan endometrium. Penilaian tekstur endometrium adalah ditemukannya gambaran *triple line* atau tidak (*non triple line*). Gambaran *triple line* merupakan komposisi yang terdiri dari 2 garis hiperekoik di tepi luar yang membatasi suatu daerah hipoeikoik.
- Pemeriksaan lendir serviks dilakukan dengan bantuan spekulum cocor bebek sehingga portio uteri dapat terlihat. Lendir serviks diambil dengan spuit tuberkulin 1 cc. Bila mengalami kesulitan karena jumlah lendir sedikit ataupun viskositas lendir kental maka lendir diambil dengan kanul aspirator. Lendir serviks yang berhasil diambil kemudian dinilai berapa jumlahnya dan diletakkan dalam 3 gelas obyek. Lendir serviks pada gelas obyek I dinilai viskositasnya dan ditutup dengan gelas obyek yang lain, kemudian kedua gelas obyek tersebut ditarik saling menjauhi untuk menilai spinbarkeit. Lendir serviks pada gelas obyek II diratakan dengan bantuan gelas obyek yang lain. Lendir dibiarkan

mengering pada suhu ruangan dan setelah kering diperiksa dibawah mikroskop untuk menilai ferning. Lendir serviks pada gelas obyek III ditutup dengan *deck glass* untuk dinilai selularitas dalam keadaan basah dibawah mikroskop dengan pembesaran 40X.

- Pemeriksaan progesteron dilakukan pada hari ke-21 siklus haid. Pengambilan sampel darah vena (sebanyak 3 cc) dilakukan di laboratorium GAKI RSUP Dr. Kariadi Semarang dan dilakukan pada waktu pagi hari. Cara pemeriksaan dengan *Enzim Immunoassay* (EIA).
- Seluruh data dikumpulkan, diolah dan dilakukan uji statistik.



#### 4.8 Alur penelitian



#### 4.9 Pengolahan dan analisis data

Analisis univariat pada deskripsi variabel kategorikal akan disajikan dengan frekuensi dan persentase. Analisis univariat pada deskripsi variabel dengan skala numerik akan disajikan dengan mean (simpangan baku) bila distribusi data normal dan disajikan dengan median (nilai terendah-nilai tertinggi) bila distribusi data tidak normal. Untuk mengetahui normalitas data numerik maka dilakukan uji *Kolmogorov-Smirnov* dan *Shapiro-Wilk*. Analisis bivariat yang digunakan adalah sebagai berikut :

- untuk mengetahui perbedaan kedua kelompok dalam variabel - variabel dengan kategorikal digunakan uji *Chi square*, *Fischer Exact* (bila syarat *Chi square* tidak terpenuhi untuk tabel 2 x 2) atau *Kolmogorov-Smirnov* (bila syarat *Chi square* tidak terpenuhi untuk tabel 2 x K). Koreksi Yate dilakukan pada kolom 2 x 2 yang dilakukan uji *Chi square*.
- untuk mengetahui perbedaan kedua kelompok digunakan uji t tidak berpasangan untuk variabel dengan skala numerik distribusi normal atau uji *Mann Whitney* pada distribusi tidak normal.
- untuk mengetahui korelasi antara data nominal digunakan korelasi Lambda dan untuk data ordinal - numerik digunakan korelasi *Spearman*. Perbedaan dianggap bermakna bila  $p < 0.05$ .

#### 4.10 Etika penelitian

- Penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RSUP Dr. Kariadi Semarang pada

tanggal 13 Januari 2007 (lembar persetujuan penelitian dapat dilihat pada lampiran).

- Penelitian ini juga telah mendapatkan ijin dari RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tanggal 16 Mei 2007 (lembar ijin penelitian dapat dilihat pada lampiran).
- Subyek yang bersedia mengikuti penelitian menandatangani surat kesediaan.
- Bila terjadi efek samping obat yang memerlukan tindak lanjut akan ditanggung oleh peneliti dan subyek dikeluarkan dari penelitian.
- Subyek tidak dibebani biaya tambahan untuk pemeriksaan yang berkaitan dengan penelitian.
- Identitas subyek dirahasiakan.

## BAB 5

### HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini didapatkan subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah sejumlah 20 subyek pada kelompok CC dan 20 subyek pada kelompok letrozole. Tidak ada satu pun subyek yang mengalami *drop out*. Setelah melalui proses randomisasi, seluruh subyek mendapat CC 50 mg/hari atau letrozole 2,5 mg/hari pada hari ke 3 – 7 siklus haid. Seluruh subyek pada hari ke 12 dilakukan pemeriksaan TVS untuk mengetahui diameter folikel, jumlah folikel matur dan kualitas endometrium ; dan juga pemeriksaan skor Moghissi untuk mengetahui kualitas lendir serviks. Pada hari ke 21 dilakukan pemeriksaan kadar progesteron serum.

#### 5.1 Karakteristik subyek

Karakteristik subyek pada 2 kelompok ditampilkan pada tabel 3.

**Tabel 3. Karakteristik subyek penelitian pada kelompok CC dan letrozole.**

Variabel	CC (n=20)		Letrozole (n=20)		<i>p</i> <sup>a</sup>
	Median (min-maks)	n (%)	Median (min-maks)	n (%)	
- Umur (tahun)	27,00 (22,00 – 37,00)		32,00 (22,00 – 38,00)		0,2
- Jenis infertilitas					
Primer		18 (90)		17 (85)	
Sekunder		2 (10)		3 (15)	
- Lama infertilitas (tahun)	3,00 ( 2,00 – 10,00)		4,00 (2,00 – 13,00)		0,3
- IMT	20,03 (16,85 - 30,04)		22,74 (18,13-29,97)		0,4

<sup>a</sup> Uji *Mann-Whitney*

Analisis menunjukkan perbedaan umur tidak bermakna ( $p=0,2$ ), perbedaan lama infertilitas tidak bermakna ( $p=0,3$ ) dan perbedaan indeks massa tubuh (IMT) tidak bermakna ( $p=0,4$ ). Karakteristik subyek pada kedua kelompok adalah sama.

## 5.2 Jumlah folikel matur pada kelompok CC dan letrozole

Perbedaan jumlah folikel matur antara kedua kelompok ditampilkan pada tabel 4. Analisis menunjukkan perbedaan tidak bermakna dalam hal jumlah folikel matur ( $p=0,09$ ). Jumlah folikel matur pada kedua kelompok sama.

**Tabel 4. Perbedaan jumlah folikel matur pada kelompok CC dan letrozole.**

Variabel	CC (n=20)		Letrozole (n=20)		$p^a$
	Rerata (SB)	n (%)	Rerata (SB)	n (%)	
- Diameter folikel	21,65 (3,58)		19,80 (7,03)		
- Folikel matur		18 (90)		13 (65)	
Folikel tunggal		14 (80)		13 (100)	0,09
Folikel multipel		4 (20)		0	

<sup>a</sup> Uji Fischer's exact

## 5.3 Kualitas endometrium pada kelompok CC dan letrozole

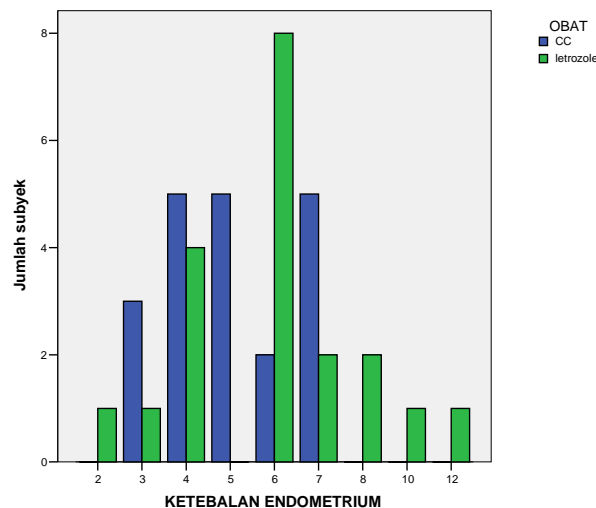
Ketebalan, tekstur dan kualitas endometrium pada kelompok CC dan letrozole ditampilkan pada tabel 5. Analisis menunjukkan perbedaan ketebalan endometrium tidak bermakna ( $p=0,2$ ), perbedaan ketebalan endometrium  $\geq 6$  mm tidak bermakna dan perbedaan tekstur endometrium tidak bermakna ( $p=0,1$ ). Analisis juga menunjukkan perbedaan bermakna dalam hal kualitas endometrium yang baik ( $p=0,02$ ). Kualitas endometrium pada kelompok letrozole lebih baik bila dibandingkan pada kelompok CC.

**Tabel 5. Perbedaan kualitas endometrium pada kelompok CC dan letrozole**

Variabel	CC (n=20)		Letrozole (n=20)		p
	Median (min-maks)	n (%)	Median (min-maks)	n (%)	
- Ketebalan endometrium	5 (3-7) mm		6 (2-12) mm		0,2 <sup>a</sup>
< 6 mm		13 (65)		6 (30)	0,06 <sup>b</sup>
≥ 6 mm		7 (35)		14 (70)	
- Tekstur endometrium					
<i>Non triple line</i>		12 (60)		6 (45)	0,1 <sup>b</sup>
<i>Triple line</i>		8 (40)		14 (65)	
- Kualitas endometrium					
Tidak baik		14 (70)		6 (35)	0,03 <sup>b</sup>
Baik		6 (30)		14 (65)	

<sup>a</sup> Uji Mann-Whitney<sup>b</sup> Uji  $\chi^2$  dengan koreksi Yate

Distribusi ketebalan endometrium pada kelompok CC (warna biru) dan letrozole (warna hijau) ditampilkan dalam histogram pada gambar 11.

**Gambar 11. Distribusi ketebalan endometrium pada kelompok CC dan letrozole**

Pada tabel 6 akan ditampilkan korelasi antara ketebalan endometrium  $\geq 6$  mm dan gambaran *triple line* pada kedua kelompok. Kelompok CC menunjukkan korelasi positif dengan derajat sedang ( $r=0,5$ ) yang bermakna ( $p=0,02$ ). Kelompok letrozole

menunjukkan korelasi positif derajat kuat ( $r=0,7$ ) yang bermakna ( $p<0,001$ ).

Terdapat korelasi antara ketebalan endometrium  $\geq 6$  mm dan gambaran *triple line*.

**Tabel 6. Korelasi antara ketebalan endometrium  $\geq 6$  mm dan gambaran *triple line* pada kelompok CC dan letrozole**

Variabel	Korelasi ( r )	$p^a$
Kelompok CC	0,5	0,02
Kelompok letrozole	0,7	<0,001

<sup>a</sup> Korelasi Lambda

#### **5.4 Kualitas lendir serviks pada kelompok CC dan letrozole**

Perbedaan skor Moghissi antara kelompok CC dan letrozole ditampilkan pada tabel 7.

Analisis menunjukkan perbedaan bermakna dalam hal viskositas ( $p=0,005$ ) dan spinbarkeit ( $p=0,01$ ). Viskositas dan spinbarkeit pada kelompok letrozole lebih baik bila dibandingkan kelompok CC. Sementara itu, analisis menunjukkan perbedaan tidak bermakna dalam hal jumlah lendir ( $p=0,06$ ), fering ( $p=1$ ) dan selularitas ( $p=0,3$ ). Jumlah lendir , fering dan selularitas pada kedua kelompok adalah sama.

Analisis juga menunjukkan perbedaan yang bermakna dalam hal nilai skor Moghissi antara kedua kelompok ( $p=0,01$ ) dan kualitas lendir serviks ( $p=0,02$ ).

Kualitas lendir serviks pada kelompok letrozole lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok CC.

**Tabel 7. Perbedaan lendir serviks pada kelompok CC dan letrozole**

Variabel	CC (n=20)		Letrozole (n=20)		p
	Median(min-maks)	n (%)	Median(min-maks)	n (%)	
- Viskositas =					
Tebal		5 (25)		1 (5)	0,03 <sup>a</sup>
Agak kental		8 (40)		4 (20)	
Agak mukus		6 (30)		3 (15)	
Mukus		1 (5)		12 (60)	
- Spinbarkeit =					
< 1 cm		4 (20)		3 (15)	0,01 <sup>a</sup>
1 – 4 cm		8 (40)		3 (15)	
5 – 8 cm		7 (35)		4 (20)	
> 9 cm		1 (5)		10 (50)	
- Jumlah =					
< 0,1 ml		0		0	0,06 <sup>a</sup>
0,1 ml		7 (35)		5 (25)	
0,2 ml		7 (35)		2 (10)	
0,3 ml		6 (30)		13 (65)	
- Ferning =					
Tidak ada kristalisasi		5 (25)		4 (20)	1 <sup>b</sup>
Kristalisasi atipik		2 (10)		2 (10)	
Kristalisasi primer-sekunder		4 (20)		3 (15)	
Kristalisasi tertier-kuartener		9 (45)		11 (55)	
- Selularitas =					
≥ 11 sel/LPB		0		0	0,3 <sup>a</sup>
6 – 10 sel/LPB		0		0	
1 – 5 sel/LPB		8 (40)		5 (25)	
Tidak ada sel		12 (60)		15 (75)	
- Skor Moghissi	8 (3-12)		12 (3-15)		0,01 <sup>b</sup>
- Kualitas lendir serviks					
Tidak baik		14 (70)		6 (30)	0,03 <sup>c</sup>
Baik		6 (30)		14 (70)	

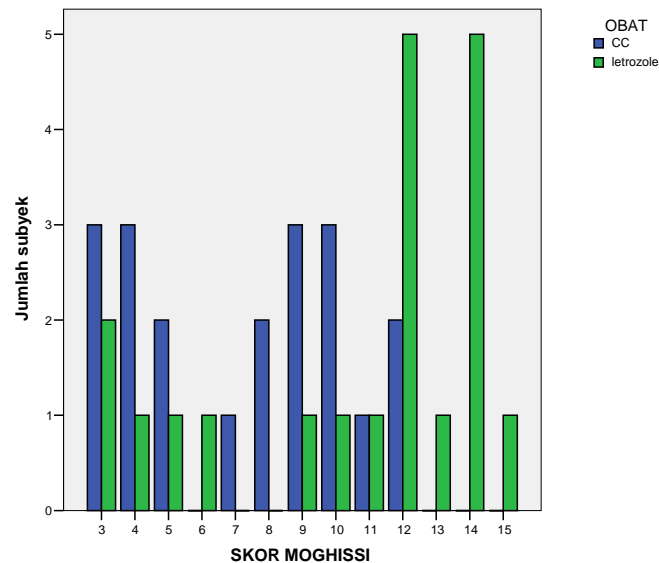
<sup>a</sup> Uji  $\chi^2$

<sup>b</sup> Uji Kolmogorov-Smirnov

<sup>c</sup> Uji  $\chi^2$  dengan koreksi Yate



Distribusi skor Moghissi antara kelompok CC (warna biru) dan kelompok letrozole (warna hijau) ditampilkan dalam histogram pada gambar 12.



**Gambar 12. Distribusi skor Moghissi pada kelompok CC dan letrozole**

### 5.5 Keberhasilan ovulasi pada kelompok CC dan letrozole

Kadar progesteron serum  $\geq 3$  ng/ml merupakan *cut of point* terjadinya ovulasi. Pada tabel 8 ditampilkan keberhasilan ovulasi pada kedua kelompok berdasarkan kadar progesteron pada fase midluteal.

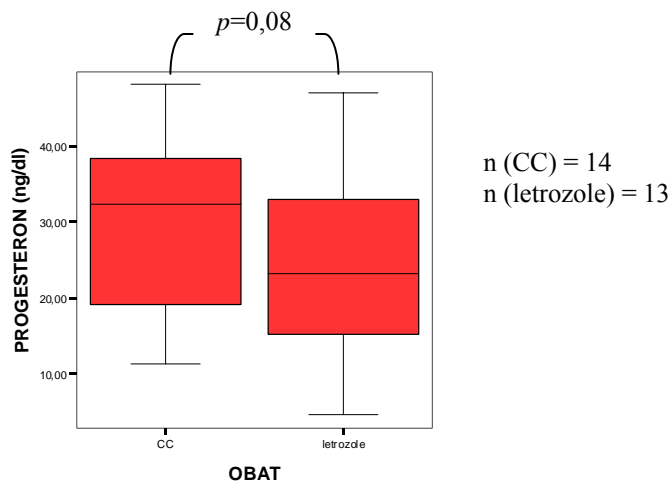
**Tabel 8. Perbedaan keberhasilan ovulasi pada kelompok CC dan letrozole**

Variabel	CC (n=20) n (%)	Letrozole (n=20) n (%)	p
Kadar progesteron			
$\geq 3$ ng/dl	20 (100)	18 (90)	0,49 <sup>a</sup>
$< 3$ ng/dl	0	2 (10)	

<sup>a</sup> Uji Fischer's exact

Analisis menunjukkan perbedaan keberhasilan ovulasi antara kedua kelompok tidak bermakna ( $p=0,49$ ). Keberhasilan ovulasi pada kedua kelompok adalah sama.

Pada gambar 13 ditampilkan perbedaan kadar progesteron pada kelompok CC dan letrozole yang mempunyai folikel matur tunggal. Analisis dengan uji t tidak berpasangan didapatkan perbedaan tidak bermakna antara kedua kelompok ( $p=0,08$ ). Kadar progesteron serum pada kedua kelompok sama.

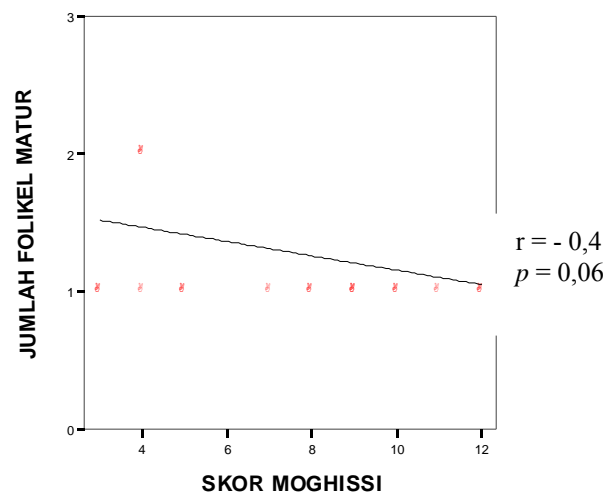


**Gambar 13. Perbedaan kadar progesteron pada kelompok CC dan letrozole yang mempunyai folikel matur tunggal.**

### 5.6 Korelasi jumlah folikel matur dan skor Moghissi pada kelompok CC.

Pada gambar 14 menunjukkan korelasi negatif antara jumlah folikel matur dengan skor Moghissi pada kelompok CC. Analisis dengan uji korelasi Spearman adanya korelasi derajat sedang ( $r= - 0,42$ ) yang tidak bermakna ( $p=0,06$ ).

Tidak terdapat korelasi antara jumlah folikel matur dan skor Moghissi pada kelompok CC.

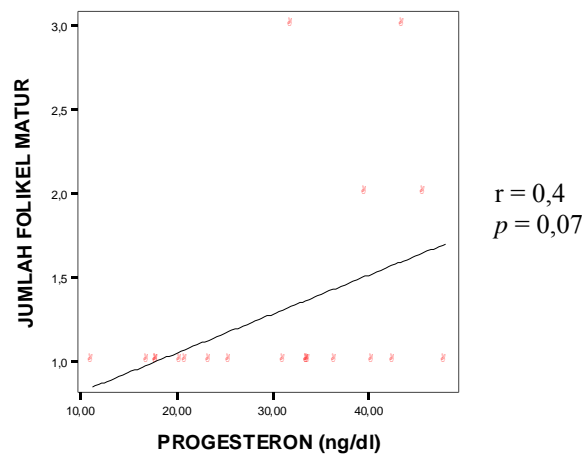


**Gambar 14. Diagram sebar hubungan antara jumlah folikel matur dan skor Moghissi pada kelompok CC.**

### **5.7 Korelasi jumlah folikel matur dan kadar progesteron pada kelompok CC**

Korelasi positif antara jumlah folikel matur dan kadar progesteron serum pada kelompok CC ditampilkan pada gambar 15. Analisis dengan uji korelasi Spearman menunjukkan adanya korelasi derajat sedang yang tidak bermakna ( $r=0,4$  ;  $p=0,07$ ).

Tidak terdapat korelasi antara jumlah folikel matur dan kadar progesteron pada kelompok CC.



**Gambar 15. Diagram sebar hubungan antara jumlah folikel matur dengan kadar progesteron pada kelompok CC**

### 5.8 Korelasi antara kualitas endometrium dan kualitas lendir serviks pada kelompok CC dan letrozole.

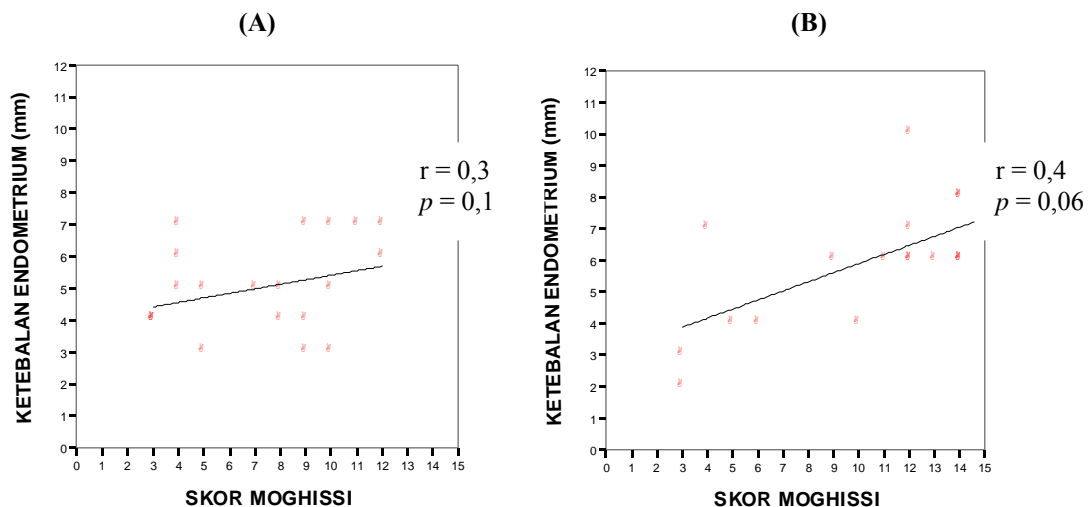
Pada tabel 10 ditampilkan korelasi antara kualitas endometrium dan lendir serviks pada kelompok CC dan letrozole. Analisis antara kedua kelompok menunjukkan korelasi positif derajat sedang ( $r = 0,5$ ) dan bermakna ( $p=0,02$ ). Terdapat korelasi antara kualitas endometrium dan kualitas lendir serviks pada kelompok CC maupun letrozole.

**Tabel 10. Korelasi kualitas endometrium dengan kualitas lendir serviks**

Variabel	Korelasi ( r )	$p^a$
Kelompok CC	0,5	0,02
Kelompok letrozole	0,5	0,02

<sup>a</sup> Korelasi koefisien kontingensi

Korelasi positif antara ketebalan endometrium dan skor Moghissi pada kelompok CC ditampilkan pada gambar 16A dan pada kelompok letrozole ditampilkan pada gambar 16B. Analisis dengan uji korelasi Spearman menunjukkan adanya korelasi derajat lemah yang tidak bermakna pada kelompok CC ( $r=0,3$  ;  $p=0,1$ ). Demikian juga pada kelompok letrozole, hasil analisis dengan uji korelasi Spearman menunjukkan adanya korelasi derajat sedang antara ketebalan endometrium dan skor Moghissi yang tidak bermakna ( $r=0,4$  ;  $p=0,06$ ). Tidak terdapat korelasi antara ketebalan endometrium dan skor Moghissi pada kedua kelompok.



**Gambar 16. Diagram sebar hubungan antara ketebalan endometrium dan skor Moghissi pada (A) kelompok CC (B) kelompok letrozole.**

Pada kelompok CC, sangat sedikit subyek penelitian yang mengeluh efek samping penggunaan obat. Hanya 1 orang mengeluh penambahan nafsu makan. Namun pada kelompok letrozole didapatkan keluhan mengantuk sebanyak 2 orang, mual dan muntah sebanyak 1 orang, kehilangan nafsu makan sebanyak 1 orang dan

pusing sebanyak 2 orang. Keluhan tersebut sering dirasakan pada hari ke-3 minum obat, namun berangsur – angsur membaik dan hilang pada hari ke-10 siklus haid. Keluhan tersebut dirasakan tidak terlalu berat, hanya 1 orang yang memerlukan pengobatan untuk menghilangkan keluhan mual dan muntah.

Berdasarkan hasil analisis diatas diketahui bahwa keberhasilan ovulasi antara kelompok CC dan letrozole adalah sama. Namun pada kelompok letrozole kualitas endometrium dan kualitas lendir serviks lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok CC.

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

Letrozole mulai dipergunakan sebagai induksi ovulasi sejak dipublikasikan sebuah hasil penelitian oleh Casper dan Mitwally. Sama halnya seperti CC, letrozole dapat digunakan sebagai induksi ovulasi sendiri atau dikombinasikan dengan FSH eksogen pada wanita dengan siklus anovulasi, oligoanovulasi maupun ovulasi. Adanya pemikiran mengenai alternatif obat induksi selain CC disebabkan karena adanya efek antiestrogen obat tersebut terhadap endometrium dan lendir serviks.<sup>59</sup>

Pemberian induksi ovulasi pada wanita infertil dengan siklus menstruasi yang tidak teratur akan menyebabkan pengaturan siklus menstruasi dan mempermudah dalam memperkirakan ovulasi. Banyak penelitian menyebutkan bahwa pada hari ke-12 dapat ditemukan folikel matur selama pemberian induksi ovulasi baik dengan CC maupun letrozole. Hal inilah yang mendasari dilakukannya pemeriksaan TVS hari ke-12 pada penelitian ini.<sup>59</sup>

Beberapa penelitian sebelumnya membandingkan kedua efektifitas obat induksi ovulasi tersebut pada wanita infertil dengan ovulasi normal<sup>10</sup>, infertilitas<sup>11-13</sup> dan *unexplained infertility*<sup>2,9</sup>. Pada penelitian ini sampel wanita yang digunakan adalah wanita infertil dengan riwayat menstruasi yang tidak teratur. Riwayat menstruasi yang tidak teratur merupakan salah satu tanda infertilitas anovulasi. Sehingga diharapkan bias munculnya jumlah folikel matur > 1 seperti yang seringkali

ditemukan pada induksi ovulasi yang diberikan pada wanita infertil dengan siklus ovulasi normal dapat diminimalkan.

Pada karakteristik subyek, peneliti menganalisis umur dan BMI karena meskipun kedua parameter tersebut tidak berpengaruh terhadap keberhasilan ovulasi pada kelompok letrozole<sup>65</sup>, namun kedua parameter tersebut berpengaruh terhadap keberhasilan ovulasi pada kelompok CC<sup>12,37</sup>. Lama infertilitas dapat berpengaruh terhadap keberhasilan kehamilan, namun tidak berpengaruh terhadap keberhasilan induksi ovulasi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa karakteristik umur, jenis infertilitas, lama infertilitas dan IMT pada kedua kelompok adalah sama.

Jumlah folikel matur pada kedua kelompok penelitian ini adalah sama. Hasil penelitian ini sama dengan dua hasil penelitian RCT oleh Fischer dkk dan Fatemi dkk. Pada penelitian pertama dosis obat yang digunakan sama dengan pada penelitian ini, yaitu dosis CC 50 mg/hari dan dosis letrozole 2,5 mg/hari mulai hari ke 3-7 siklus haid. Sampel penelitian adalah wanita infertil dengan siklus ovulasi. Namun pada penelitian kedua dosis CC yang digunakan adalah 100 mg/hari. Sampel penelitian adalah wanita infertil. Hasil yang berbeda dikemukakan beberapa penelitian yaitu penelitian RCT oleh Sammour dkk, Mitwally dan Casper, Fozan dkk dan Jee dkk.<sup>2,9,11,13</sup> Sampel wanita yang dipergunakan adalah wanita dengan *unexplained infertility* dan wanita infertil. Pada keseluruhan penelitian – penelitian tersebut, distribusi wanita infertil dengan siklus anovulasi pada sampel tidak diketahui.

Hasil penelitian ini tidak membuktikan hipotesis yang dikemukakan oleh Mitwally. Hipotesis tersebut mengemukakan CC bekerja sebagai kompetitif reseptor



estrogen di sentral sehingga kadar FSH tinggi. Pengaruh hambatan kompetitif reseptor estrogen yang disebabkan oleh CC masih berlangsung sampai fase proliferasi akhir. Peningkatan sekresi estradiol pada fase proliferasi akhir tidak dapat mengaktifkan mekanisme umpan balik negatif terhadap FSH sehingga terbentuk folikel matur multipel.<sup>5</sup> Hal ini kemungkinan disebabkan karena sampel wanita yang dipergunakan adalah wanita infertil dengan dugaan anovulasi. Seperti telah dijelaskan sebelumnya bahwa pemberian induksi ovulasi pada infertilitas anovulasi akan menyebabkan jumlah folikel matur tidak akan terjadi multipel.

Kualitas endometrium yang baik diperlukan untuk keberhasilan implantasi. Parameter yang paling mudah digunakan untuk menentukan kualitas endometrium adalah pemeriksaan TVS bila dibandingkan dengan pemeriksaan histokimia dan pemeriksaan histopatologi.<sup>23</sup> Ketebalan endometrium  $\geq 6$  mm dan ditemukan *triple line* sering dihubungkan dengan kualitas endometrium yang baik yang berhubungan dengan keberhasilan implantasi embrio.<sup>20,23</sup> Sebuah *review article* oleh Friedler dkk mengemukakan bahwa lebih baik tidak hanya menggunakan ketebalan endometrium saja sebagai parameter reseptivitas endometrium dalam keberhasilan implantasi.<sup>23</sup>

Pada penelitian ini, kualitas endometrium pada kelompok letrozole lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok CC. Belum pernah ada penelitian yang membandingkan kualitas endometrium yang terdiri dari parameter ketebalan endometrium dan *triple line* antara kelompok CC dan letrozole.

Penelitian – penelitian sebelumnya membandingkan antara ketebalan endometrium atau gambaran *triple line*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada

kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan pada kedua parameter tersebut. Hal ini sesuai dengan sebuah penelitian RCT oleh Fischer dkk yang mendapatkan ketebalan endometrium yang sama, namun frekuensi gambaran *triple line* lebih banyak dijumpai pada kelompok letrozole. Kedua parameter tersebut tidak dibandingkan antara kedua kelompok langsung, namun dibandingkan dengan siklus menstruasi normal.<sup>10</sup> Hasil yang berbeda didapatkan oleh penelitian RCT yang juga dilakukan oleh Sammour dkk dan Fatemi dkk. Hasil penelitian yang didapatkan ketebalan endometrium pada kelompok letrozole lebih besar bila dibandingkan kelompok CC.<sup>9,11</sup> Pengaruh negatif CC terhadap ketebalan endometrium bersifat individual dan secara klinik tidak bermakna, kecuali bila ketebalan endometrium pada fase folikuler akhir  $< 6$  mm.<sup>37</sup> Namun hasil penelitian ini juga menunjukkan frekuensi ketebalan endometrium  $< 6$  mm pada kedua kelompok adalah sama. Hal ini kemungkinan disebabkan karena dosis CC yang digunakan adalah 50 mg/hari (dosis minimal). Efek negatif CC terhadap endometrium makin bertambah besar dengan bertambahnya dosis dan pengulangan siklus atau semakin lamanya durasi pengobatan.<sup>41</sup>

Pada hasil penelitian ini juga didapatkan bahwa bila pada kelompok letrozole maupun CC didapatkan ketebalan endometrium  $\geq 6$  mm maka juga dijumpai gambaran *triple line*. Hal ini sesuai penelitian Sanders yang menyebutkan bahwa bila ditemukan gambaran *triple line* maka ketebalan endometrium yang didapatkan  $\geq 6$  mm.<sup>20</sup> Sehingga kedua parameter ini dapat dipergunakan sebagai evaluasi endometrium dalam pemberian induksi ovulasi. Hasil penelitian ini juga menunjukkan pengaruh negatif CC terhadap ketebalan endometrium dan tekstur

endometrium terjadi bersamaan. Sebuah penelitian oleh Palomba dkk menyimpulkan pengaruh negatif CC terhadap ketebalan endometrium dan tekstur endometrium terjadi bersamaan.<sup>44</sup>

Abnormalitas interaksi antara lendir serviks dan sperma akan menyebabkan infertilitas. Penilaian kualitas lendir serviks pada penelitian ini didasarkan atas sistem skoring yang dibuat oleh Moghissi. Kualitas lendir baik bila skor menunjukkan  $\geq 10$ .<sup>30</sup> Kelemahan penilaian lendir serviks ini adalah pada unsur subyektifitasnya yang cukup tinggi. Tidak ada penelitian - penelitian terbaru yang membandingkan pengaruh CC terhadap lendir serviks dan sangat sedikit penelitian yang mengemukakan pengaruh letrozole terhadap lendir serviks. Hal ini disebabkan penilaian lendir serviks sudah mulai jarang dilakukan di klinik sehari-hari.<sup>30</sup>

Pemberian CC dapat merubah kualitas lendir serviks yaitu membuatnya menjadi lebih tebal, jumlah air berkurang dan sulit ditembus oleh sperma. Penelitian-penelitian lama menunjukkan pengaruh negatif CC terhadap skor Moghissi.<sup>7,52,53</sup> Pada penelitian ini skor Moghissi kelompok CC lebih rendah dan kualitas lendir serviks lebih buruk bila dibandingkan kelompok letrozole.

Efek negatif CC terhadap lendir serviks tersebut tidak dapat diperbaiki dengan estrogen.<sup>56</sup> Speroff menyebutkan bahwa pengaruh negatif CC terhadap lendir serviks masih terus diulas. Oleh karena itu bila dijumpai kelainan lendir serviks akibat pemberian CC maka sebaiknya dilanjutkan dengan pemeriksaan uji pasca senggama atau pendekatan terapi infertilitas diganti dengan tehnik inseminasi buatan atau penggantian obat dengan letrozole.<sup>37</sup> Kelemahan pada penelitian ini adalah tidak

diketahui skor Moghissi sebelum penelitian, sehingga tidak dapat dinilai apakah lendir serviks merupakan permasalahan utama penyebab infertilitas.

Keberhasilan ovulasi pada penelitian ini adalah berdasarkan kadar progesteron serum pada fase midluteal  $\geq 3$  ng/dl. Keseluruhan subyek penelitian pada kelompok CC berhasil mengalami ovulasi. Namun pada kelompok letrozole, angka keberhasilan ovulasi adalah 90%. Keberhasilan ovulasi pada kedua kelompok adalah sama. Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian – penelitian sebelumnya.<sup>7-10</sup>

Pada penelitian ini tidak terdapat korelasi antara jumlah folikel matur dengan pengaruh negatif CC terhadap lendir serviks. Speroff mengemukakan bahwa salah satu pengaruh negatif CC terhadap lendir serviks disebabkan karena folikel matur yang multipel. Adanya folikel matur multipel pada CC dapat membuktikan masih terjadinya hambatan kompetitif CC terhadap reseptor estrogen di hipofisis anterior pada fase proliferasi akhir. Masih adanya hambatan kompetitif CC terhadap reseptor estrogen di hipofisis anterior berarti masih terjadi hambatan kompetitif CC yang serupa di tingkat perifer (lendir serviks). Sehingga, masih ditemukannya hambatan kompetitif reseptor estrogen pada lendir serviks akan menyebabkan skor Moghissi rendah.<sup>37</sup>

Kadar progesteron pada kedua kelompok yang mengalami ovulasi dengan folikel matur tunggal adalah sama. Pembentukan folikel multipel ini akan menyebabkan pembentukan corpus luteum yang multipel juga. Sehingga diperoleh kadar progesteron serum yang tinggi.<sup>37,39</sup> Namun pada penelitian ini tidak didapatkan korelasi antara kadar progesteron serum dengan jumlah folikel matur pada kelompok

CC yang disebabkan karena hanya ditemukan 4 subyek dengan folikel matur multipel.

Pada penelitian ini pengaruh negatif CC terhadap lendir serviks terjadi bersamaan dengan pengaruh negatif terhadap endometrium. Kualitas endometrium yang tidak baik disertai dengan kualitas lendir serviks yang tidak baik pula. Pada kelompok letrozole juga ditemukan hal yang serupa. Namun pada kedua kelompok menunjukkan bahwa tidak selalu endometrium yang tipis disertai dengan skor Moghissi yang rendah. Belum pernah ada penelitian yang dipublikasikan sebelumnya mengenai korelasi efek negatif CC terhadap endometrium dan lendir serviks.

Keluhan akibat efek samping obat banyak dikeluhkan dari kelompok letrozole. Dua subyek mengeluh pusing, satu pasien mual dan muntah, 2 subyek mengeluh mengantuk dan 1 subyek mengeluh penurunan nafsu makan. Hal yang menarik adalah terdapat 2 subyek (10%) yang mengeluh mengantuk, dimana menurut sebuah kepustakaan keluhan tersebut hanya ditemukan <1%. Hal ini mungkin disebabkan karena pengaruh rendahnya kadar estrogen yang mencapai maksimal pada hari ke-3 pemberian obat (supresi estrogen maksimal dijumpai setelah 48 – 72 jam pemberian obat).<sup>58</sup> Sementara tidak satu pun pasien yang mengeluh selama pemakaian CC. Hanya 1 pasien mengeluh peningkatan nafsu makan. Meskipun tidak termasuk variabel yang diukur dalam penelitian ini, namun selama penelitian ini berjalan terdapat 1 kehamilan pada kelompok letrozole. Tapi pada kelompok CC tidak ada satu subyek pun yang berhasil hamil.

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa keberhasilan induksi ovulasi pada kedua kelompok sama. Namun kualitas endometrium dan lendir serviks lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok CC. Letrozole dapat digunakan sebagai *first line alternative* setelah terjadi kegagalan induksi ovulasi dengan CC, terutama bila selama penggunaan CC dijumpai efek negatif terhadap endometrium dan lendir serviks. Kelemahan penelitian ini adalah pemeriksaan TVS dan skor Moghissi hanya dilakukan oleh satu orang dan tidak dihitung nilai Kappa *intraobserver*. Sebelum penelitian ini dimulai, dilakukan penghitungan nilai Kappa *interobserver* antara peneliti dan seorang ahli ultrasonografi dalam pemeriksaan TVS. Besar nilai Kappa dalam menentukan folikel matur adalah 0,7 dan besar nilai Kappa dalam menilai ketebalan endometrium adalah 0,8. Masih diperlukan penelitian dengan jumlah subyek yang lebih besar disertai dengan analisis hormon dan pemberian terapi induksi ovulasi lebih dari 1 siklus untuk memantau keberhasilan kehamilan.

## **BAB 7**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **7.1 Simpulan**

1. Tidak terdapat perbedaan jumlah folikel matur antara kelompok letrozole dan CC.
2. Kualitas endometrium kelompok letrozole lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok CC.
3. Skor Moghissi pada kelompok letrozole lebih besar bila dibandingkan dengan kelompok CC. Kualitas lendir serviks pada kelompok letrozole lebih baik bila dibandingkan dengan kelompok CC.
4. Tidak terdapat perbedaan keberhasilan ovulasi antara kelompok letrozole dan CC.

#### **7.2 Saran**

1. Keberhasilan ovulasi antara letrozole dan CC adalah sama. Induksi ovulasi pada kelompok letrozole menunjukkan kualitas endometrium dan lendir serviks yang lebih baik bila dibandingkan dengan CC. Sehingga meskipun CC tetap merupakan *first line* induksi ovulasi, namun pemakaian letrozole dapat dipertimbangkan bila selama penggunaan CC ditemukan adanya pengaruh negatif CC terhadap kualitas endometrium dan lendir serviks.
2. Masih diperlukan penelitian dengan jumlah subyek yang lebih besar disertai dengan analisis hormon, keberhasilan kehamilan dan efek samping antara kelompok CC dan letrozole.

### DAFTAR PUSTAKA

1. De Ziegler D. The dawning of the non-cancer uses of aromatase inhibitors in gynecology. *Hum Reprod* 2003;18:1598-602
2. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotropin dose required for controlled ovarian hyperstimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003;18:1588-97
3. Homburg R. Clomiphene citrate-end of an era ? A mini review. *Hum.Reprod journal*. Available in : [www.humrep.com](http://www.humrep.com)
4. Putra ID. Letrozol sebagai alternatif pemicu ovulasi. *Indones J Obstet Gynecol* 2004;28:125-90
5. Casper RF. Letrozole : ovulation or superovulation ? *Fertil Steril* 2003;80:1335-9
6. Speroff L, Fritz MA. Female infertility. In *Clinical Gynecologic, Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and wilkins;2005.p.1013-213
7. Pierson RA. Ovarian imaging. In *Kempers RD, Cohen J, haney AF, Younger JB. Fertility and Reproductive Medicine*. Netherlands: Elsevier science; 1998. p.85-99
8. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D. Sonographic in infertility. In *Kurjak A, Chervenak FA editors. Textbook of ultrasound in obstetrics and gynecology*. United Kingdom: Parthenon publishing group; 2003. p.658-90
9. Sammour A, Biljan MM, Tan SL, Tulandi. Prospective randomized trial comparing the effects of letrozole (LE) and clomiphene citrate (CC) on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing super-ovulation prior to intrauterine insemination (IUI). *Fertil Steril* 2001;76:S110
10. Fischer SA, Reid RL, Van Vugt DA and Casper RFA. Randomized double blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril* 2002;78:280-5
11. Fatemi HM, Kolibianakis E, Tournay H, Camus M, Van Steirteghem AC and Devroey P. Clomiphene citrate versus letrozole for ovarian stimulation: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2003;7:543-6
12. Fozan HA, Khadouri MA, Tan LS, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004;82:1561-3
13. Jee BC, Yup Ku S, Suh Suh C, Kim KC, Lee WD, Kim SH. Use of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins in intrauterine insemination cycles: a pilot study. *Fertil Steril* 2006;85:1774-7
14. American Society for Reproductive Medicine. Optimal evaluation of the infertile female. *Fertil Steril* 2006;86:S264-7



15. Speroff L, Fritz MA. Regulation on the menstrual cycle. In Clinical Gynecologic, Endocrinology and Infertility. 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 187-233
16. Toth TL, Hodgen GD. Ovarian follicular growth and maturation. In Wallach EE, Zacur HA. Reproductive Medicine and Surgery. 1<sup>st</sup> ed. St. Louis Missouri: Mosby-year book, Inc; 1995. p.137-57
17. Pepperell RJ. Diagnosis of ovulatory disorders. In Wallach EE, Zacur HA. Reproductive Medicine and Surgery. 1<sup>st</sup> ed. St. Louis Missouri: Mosby-year book, Inc; 1995. p.441-58
18. Kurjak A, Kupesic S. Infertility. In color Doppler in Obstetrics, Gynecology and Infertility. Seoul: Art-studio Azinovic-Medison; 1999. p.18-34
19. Stillman RJ, Arbit DI. Monitoring of ovulation. In Wallach EE, Zacur HA. Reproductive medicine and surgery. 1<sup>st</sup> ed. St. Louis Missouri: Mosby-year book, Inc; 1995. p.569-91
20. Sanders RC. The role of ultrasound in the management of infertility. In Wallach EE, Zacur HA. Reproductive Medicine and Surgery. 1<sup>st</sup> ed. St. Louis Missouri: Mosby-year book, Inc; 1995. p. 1031-45
21. Ijland MM, Evers JL, Dunselman GA, Hoogland HJ. Endometrial wavelike activity, endometrial thickness and ultrasound texture in controlled ovarian hyperstimulation cycles. Fertil Steril 1998;70:279-83
22. Drugan A, Itskovitz J, Brandes J. The use of transvaginal in the diagnosis and treatment of infertility. Timor-tritsch IE, Rottem S editors. In Transvaginal sonography. New York: Elsevier; 1998. p. 193-209
23. Friedler S, Schenker J, Herman A, Lewin A. The role ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. Hum Reprod Update 1996;2:323-5
24. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. Hum Reprod 2003;18:2337-2341
25. Remohi J, Ardiles G, Garcia-Velasco JA, Gaitan P, Simon C, Pellicer A. Endometrial thickness and serum oestradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation. Hum Reprod 1997;12:2271-6
26. Kupesic S. Sonographic imaging in infertility. Arenas JB, Kurjak A editors. In textbook of transvaginal sonography. India: Jaype brothers medical publisher; 2005. p.357-82
27. Check JH, Dietterich C, Lurie D, Adelson HG, Saughnessy AO. Relationship endometrial thickness and sonographic echo pattern to endometriosis in non-in vitro fertilization cycles. Gynecol Obstet Invest 1995;40:113-6
28. Schild RL, Holthaus S, Alquen JD, Fimmers R, Don C, Van der Ven H et al. Quantitative assessment of subendometrial blood flow by three dimensional ultrasound is an important predictive factor of implantation in an in vitro fertilization programme. Hum Reprod 2000;15:89-94

29. Shapiro H, Cowell C and Casper RF. The use of vaginal ultrasound for monitoring endometrial preparation in a donor oocyte. *Fertil Steril* 1993;59:1055-8
30. Moghissi KS. Cervical factor in infertility. In Wallach EE, Zacur HA. *Reproductive Medicine and Surgery*. 1<sup>st</sup> ed. St. Louis Missouri: Mosby-year book, Inc; 1995. p. 376-97
31. Gorodeski GI, Pal D. Involvement of estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in the regulation of cervical permeability. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;27:C689-96
32. Goldfien A. Ovaries. Greenspan FS, Gardner DG editors. In *basic and clinical endocrinology* 6<sup>th</sup> ed. United states; McGraw Hill Companies; 2001. p.453-93
33. Moghissi. Infertility evaluation:targeting the work up and management. *Women Health Primary Care* 2002;5:155-167
34. Bigelow JL, Bunson DB, Stanford JB, Echocard R, Gnoth C, Colombo B. Mucus observations in the fertile window : a better predictor of conception than timing of intercourse. *Hum Reprod* 2004;4:889-92
35. Stanford JB, Smith KR, Dunson DB. Vulvar mucus observations and the probability of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;6:1285-93
36. McGinnis KT, Ginsburg KA. Induction of ovulation. In *Contemporary Therapy in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2002. p.189-94
37. Speroff L, Fritz MA. Induction of ovulation. In *Clinical Gynecologic, Endocrinology and Infertility* 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p.1175-213
38. Rostami HA, Lennard MS, Tucker GT and Ledger WL. Monitoring plasma concentration to individualize treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2004;81:1187-93
39. American society for reproductive medicine. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril* 2006;86:S187-93
40. Adashi EY. Clomiphene citrate-initiated ovulation. In cervical factor in infertility. In Wallach EE, Zacur HA. *Reproductive Medicine and Surgery*. 1<sup>st</sup> ed. St. Louis Missouri: Mosby-year book, Inc; 1995. p. 593-609
41. Triwitayakorn A, Suwajanakorn S, Triratanachat S, Sampatanukul P, Pruksananonda K, Seerepapapong W. Effects of initiation day of clomiphene citrate on the endometrium of women with regular menstrual cycles. *Fertil Steril* 2002;78: 102-7
42. Seerepapong W, Triratanachat S, Sampatanukul P, Pruksananonda K, Boonkasemsanti K, Reinprayoon D. Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril* 2002;73:287-91
43. Elkind-Hirsch KE, Philips K, Bello SM, McNichol M, de Ziegler D. Sequential hormonal supplementations with vaginal estradiol and progesterone gel corrects the effect of clomiphene on the endometrium in oligo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2002;17:295-8

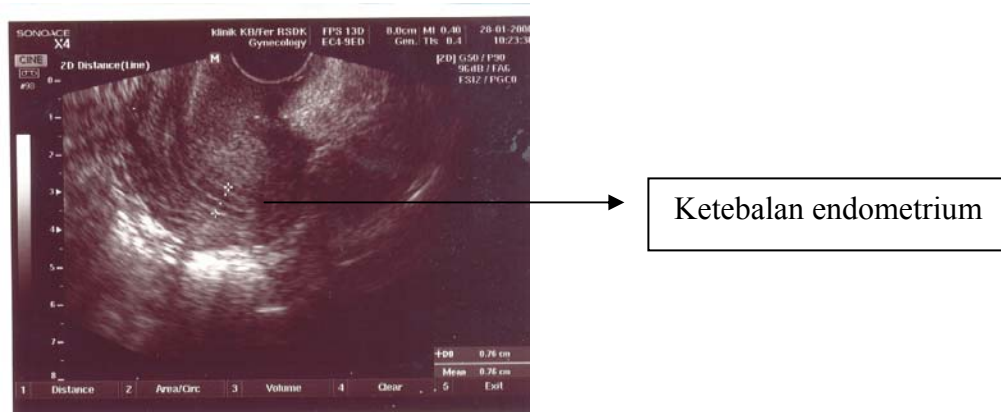
44. Palomba S, Russo T, Orio F, Falbo A, Manguso F, Sammartino A et al. Uterine effect of clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome : a prospective controlled study. *Hum Reprod* 2006;21:2821-9
45. Hock DL, Bohrer MK, Ananth CV, Kemmann EK. Sonographic assessment of endometrial pattern and thickness in patients in treated with clomiphene citrate, human menopausal gonadotropins and intrauterine insemination. *Fertil steril* 1997;68:242-5
46. Dickey RO, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Matulich EM. Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles : effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1993;59:756-60
47. Gonen Y, Casper RF. Sonographic determination of an adverse effect of clomiphene citrate on endometrial growth. *Hum Reprod* 1990;5:670-4
48. Ophsahl MS, Robins ED, O'connor DM, Scott RT, Fritz MA. Characteristics of gonadotropin response, follicular development and endometrial growth and maturation across consecutive cycles of clomiphene citrate treatment. *Fertil Steril* 1992;66:533-9
49. Ben-Ami M, Geslevich Y, Matilsky M, Battino S, Weiner E, Shalev E. Exogenous estrogen therapy concurrent with clomiphene citrate : lack of effect on serum sex hormones and endometrial thickness. *Gynecol Obstet Invest* 1994;37:180-2
50. Li TC, Warren MA, Murphy C, Sargeant S, Cooke ID. A prospective, randomised, cross-over study comparing the effects of clomiphene citrate and cyclofenil on endometrial morphology in the luteal phase of normal fertile women. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:1008-13
51. Lacin S, Vatansever S, Kuseu NK, Koyuncu F, Ozbilgin K, Ceylan E. Clomiphene citrate does not affect the secretion of  $\alpha 3$ ,  $\alpha v$  and  $\beta 1$  integrin molecules during the implantation window in patients with unexplained infertility. *Hum reprod* 2001;16:2305-9
52. Assad M, Abdulla U, Hipkin L, Diver M. The effect of clomiphene citrate on cervical mucus and plasma oestradiol and progesterone level. *Fertil Steril* 1993;59:539-43
53. Gelety TJ, Buyalos RP. The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles. *Fertil Steril* 1993;60:471-6
54. Randall JM, Templeton A. Cervical mucus score and in vitro sperm mucus interaction in spontaneous and clomiphene citrate cycles. *Fertil Steril* 1991;56:465-8
55. Roumen FJ. Decrease quality of cervix mucus under the influence of clomiphene: a meta analysis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141(49):2401-5
56. Thompson L, Barrat C, Thornton S, Bolton A, Cooke. The effects of clomiphene citrate and cyclofenil on cervical mucus volume and receptivity over the periovulatory period. *Fertil Steril* 1993;59:125-9

57. Homburg R, Weissglass L and Goldman J. Improved treatment for anovulation in polycystic ovarian disease utilizing the effect of progesterone on the inappropriate gonadotropin release and clomiphene response. *Hum Reprod* 1988;3:285-8
58. Prescribing information femara. Available at: [www.novartis.com](http://www.novartis.com)
59. Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:760-71
60. Mitwally MF, Casper RF, Diamond MP. The role of aromatase inhibitors in ameliorating deleterious effects of ovarian stimulation on outcome of infertility treatment. Available at: [www.BioMedCentral.com](http://www.BioMedCentral.com)
61. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-9
62. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitor improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002;77:776-780
63. Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003;80:1325-9
64. Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet and Gynecol* 2005;192:381-6
65. Elnashar AE, Fouad H, Eldosoky M, Abelfagar N. Letrozole induction of ovulation in clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome: responders and non responders. *Mid East Fertil Soc J* 2004;2:157-62
66. Goswami SK, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chaudhury K et al. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary study. *Hum Reprod* 2004;19:2031-5
67. Asbagh FA, Heidar Z, Frozan-Fard F, Nouri K, Azmodeh O, Ghasemynejad A et al. Evaluation of letrozole therapeutic effect in infertile women. *Acta Medica Iranica* 2007;3:199-203
68. Davar R, Aflatoonian A. The effect of letrozole in induction of ovulation in clomiphene resistant patients. *Iranian J of Reprod Med* 2004;2:78-81
69. Bedaiwy MA, Mousa NA, Esfandiari N, Forman R, Casper R. Follicular phase dynamics with combined aromatase inhibitor and follicle stimulating hormone treatment. *The J Clin Endocrin and metab* 2007;92:825-33
70. Al-Omari W, Al-Hadithi N, Izat B, Sulaiman W. The effect of an aromatase inhibitor on ovulation induction and endometrial receptivity in clomiphene resistant women with polycystic ovary syndrome. *Mid East Fertil Soc J* 2001;6:S2-5
71. Cortinez A, Carvalho ID, Vantman D, Gabler F, Iniguez G, Vega M. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. *Fertil Steril* 2005;83:110-5

72. Brosens J, Verhoeven H, Campoo R, Gianaroli L, Gordst S, Hazekamp J, et al. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Hum Reprod* 2004;19:352-6
73. Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of 2,5 and 5,0 mg of letrozole (LE) on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2002;78:S55
74. Tourgemann DE. Ovulation induction is not the same as superovulation : the effect of selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors. *Fertil Steril* 2003;80:1333-4
75. Al-Fadli R, Sylvestre C, Buckett W, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril* 2006;85:161-4.
76. Mitwally MF, Casper RF. Single dose administration of the aromatase inhibitor, letrozole: a simple and convenient effective method of ovulation induction. *Fertil Steril* 2002;78:S94
77. Tulandi et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006;85:1761-65

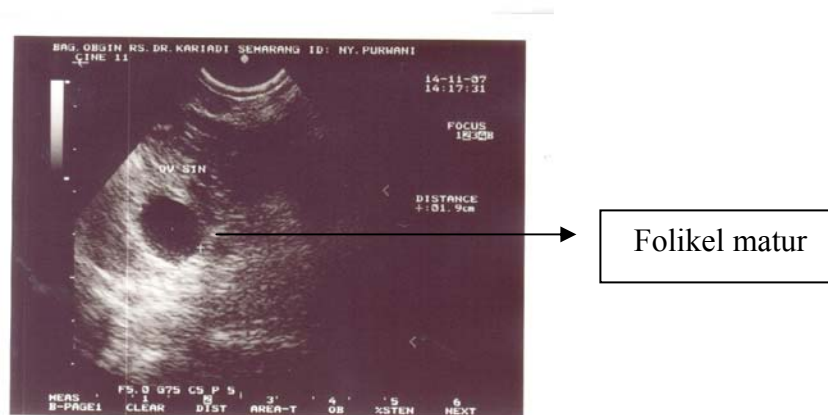
## HASIL PEMERIKSAAN TVS

### I. Hasil TVS pada subyek penelitian letrozole



Hasil TVS pada ketebalan endometrium yang juga tampak gambaran *triple line*.

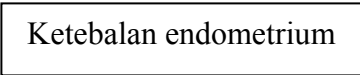
Ketebalan endometrium 5 mm.

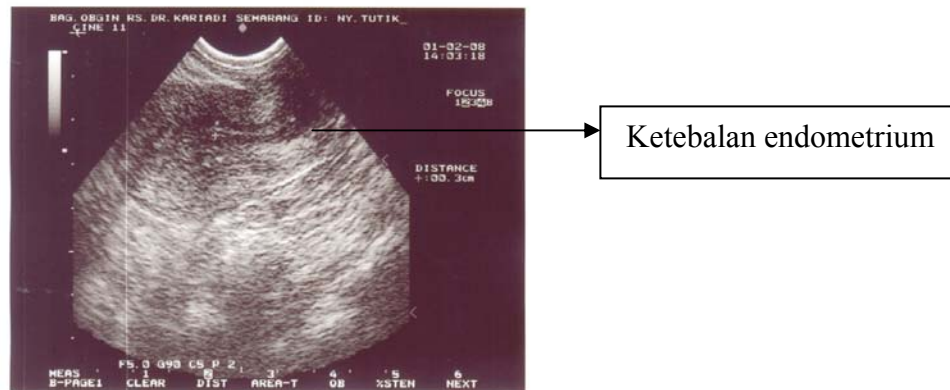


Hasil TVS pada ovarium sinistra. Tampak 1 folikel matur dengan diameter 19 mm.



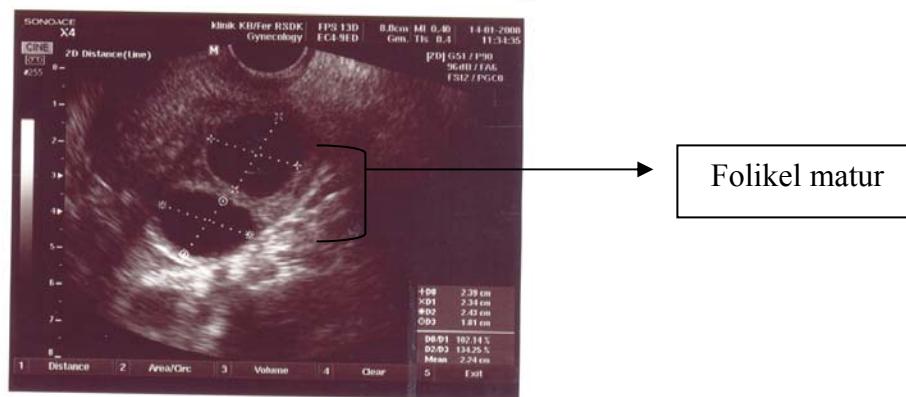
---





Hasil TVS pada ketebalan endometrium yang tidak disertai gambaran *triple line*.

Ketekalan endometrium 0,3 mm.



Hasil TVS pada ovarium sinistra, dimana tampak folikel matur 2 buah.